REVERSIBEL OXYGENIERBARE, POLYMERGEBUNDENE KOBALTPHTHALOCYANINE -

MODELLE DER NATÜRLICHEN SAUERSTOFFTRÄGER MYOGLOBIN UND HÄMOGLOBIN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Karl Malcher
aus Mannheim

1980

80 155

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0080

REVERSIBEL OXYGENIERBARE, POLYMERGEBUNDENE KOBALTPHTHALOCYANINE –

MODELLE DER NATÜRLICHEN SAUERSTOFFTRÄGER MYOGLOBIN UND HÄMOGLOBIN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Karl Malcher
aus Mannheim

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Mai 1980

Dekan:	Prof. Dr. M. Hanack
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Bayer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Voelter

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Ernst Bayer in der Zeit von Dezember 1976 bis September 1979 am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Ernst Bayer, danke ich herzlich, daß er mir diese Arbeit ermöglicht hat und mir bei der Durchführung reges Interesse und großzügige Unterstützung zuteil werden ließ.

Herrn Professor Dr. H.P. Hagenmaier, Herrn Dozent Dr. P. Krauß, Herrn Diplom-Chemiker E. Heyer und Herrn Diplom-Chemiker M. Kutubuddin danke ich für viele wichtige Hinweise und anregende Diskussionen.

Der Konrad-Adenauer-Stiftung danke ich für ein Promotionsstipendium.

MEINER FAMILIE

INHALTSVERZEICHNIS

A	EINLEITUNG	1
B	ALLGEMEINER TEIL	10
I.	Kobalt-Sauerstoff-Komplexe	10
1.	Einteilung von Metall-Sauerstoff-Komplexen	10
2.	Vorteile von Co(II)-Komplexen als Modelle für natürliche Sauerstoffträger	12
a)	Reversible Oxygenierung in wäßriger Lösung	12
b)	Pentakoordination	12
c)	ESR	13
d)	Beständigkeit gegen irreversible Oxidation	13
e)	Analogie zu Fe(II)-Systemen	14
3.	Historischer Rückblick	15
4.	(1:1) Co-O_2-Komplexe	16
5.	(2:1) Co-O_2-Komplexe	19
6.	Die Co-O_2-Bindung	22
7.	Kinetische und thermodynamische Aspekte	25
8.	UV/VIS	26
9.	ESR	27
II.	Phthalocyanine	29
1.	Struktur	29
2.	Einführung funktioneller Gruppen	31
a)	Synthese des Phthalocyanins aus substituierten Phthalsäuren oder Phthalsäurederivaten	31
b)	Einführung von Substituenten in ein vorliegendes Phthalocyanin	31

	α) Halogenierung	31
	ß) Sulfonierung	32
	γ) Sulfochlorierung	32
	δ) Chlormethylierung	33
III.	Kobaltphthalocyanin	34
1.	Eigenschaften	34
2.	CoPc als Katalysator	34
3.	CoPc als Sauerstoffträger	35
4.	CoPc-Sulfonsäuren und CoPc-Sulfochloride	37
a)	CoPc-Sulfonsäuren	37
b)	CoPc-Sulfochloride	41
IV.	Die Polymerkomponente	43
1.	Die Bedeutung der makromolekularen Komponente	43
2.	Die verwendeten Polymere	44
a)	Funktionalisiertes Polyethylenglykol (PEO)	44
b)	Polyethylenimin (PEI)	45
V.	Polymergebundene Kobaltphthalocyanine und ihre Oxygenierungseigenschaften in wäßriger Lösung	46
1.	PEO-gebundene Kobaltphthalocyanine	46
a)	PEO_6-Gly-CoPc	
	α) UV/VIS-spektroskopische Untersuchung der Oxygenierungseigenschaften	48
	ß) Das Problem des axialen Liganden	50
b)	PEO_6-Gly-His-CoPc	53
2.	PEI-gebundene Kobaltphthalocyanine	53
a)	UV/VIS-Untersuchungen	54
b)	ESR-Untersuchungen	72
3.	Niedermolekulare Analoga	77
4.	Diskussion	80

C	EXPERIMENTELLER TEIL	82
1.	Geräte	82
2.	Chemikalien und Materialien	83
3.	Synthesen	84
4.	Oxygenierungsuntersuchungen	93
D	ZUSAMMENFASSUNG	97
E	LITERATURVERZEICHNIS	99

Abkürzungen

AAS	Atomabsorption
API	3(1-Imidazolyl)-propylamin
B	Base (Ligand)
BOC	tert.-Butyloxycarbonyl
benacen	Benzoylacetonatoethylendiimin
Co(acacen)	N,N'-Ethylenbis(acetylacetonato)-kobalt(II)
CoHb	Kobalt-Hämoglobin } Coboglobine
CoMb	Kobalt-Myoglobin } Coboglobine
CoP	Kobalt(II)porphyrin
CoPc	Kobalt(II)phthalocyanin
$CoPc(SO_3Na)_4$	Kobalt(II)phthalocyanintetranatrium-sulfonat
Co(PPIX)	Kobalt(II)protoporphyrin (IX)
Co(PPIX)DME	Kobalt(II)protoporphyrin(IX)-dimethyl-ester
Co(salen)	Bis(salicyliden)-ethylendiiminkobalt(II)
CoTPivPP	Kobalt(II)-meso-tetra($\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$-o-pivalamidophenyl)porphyrin ≙ Kobalt-"Picket-fence-porphyrin"
$CoT(p\text{-}OCH_3)PP$	Kobalt(II)-tetra(p-methoxyphenyl)-porphyrin
DCCI	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
dien	Diethylentriamin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
en	Ethylendiamin
Hb	Hämoglobin
HMPA	Hexamethylphosphorsäureamid
$(H_2)Pc$	Phthalocyanin
Im	Imidazol
L_4	vierzähniger Ligand
LMCT	Ligand ⟶ Metall-Chargetransfer
MLCT	Metall ⟶ Ligand-Chargetransfer

Mb	Myoglobin
MeP	Metallporphyrin
MePc	Metallophthalocyanin
1-MeIm	1-Methylimidazol
4-Mepy	4-Methylpyridin
PEI	Polyethylenimin
PEO	Polyethylenglykol
py	Pyridin
SB	Schiff'sche Base
(s-R_2en)	symmetrisch disubstituiertes N,N'-Ethylendiamin
4-SPS	4-Sulfophthalsäure
tetraen	Tetraethylenpentamin
trien	Triethylentetramin

A EINLEITUNG

Molekularer Sauerstoff ist für aerobe Organismen unentbehrlich. Ohne ihn ist höheres Leben unmöglich. Man könnte demnach den Sauerstoff als "Element des Lebens" bezeichnen.
Dieser Satz gilt aber auch insofern, als der molekulare Sauerstoff der Atmosphäre ein Produkt des Lebens darstellt (1). Denn er wurde erst nach und nach durch die vor ein bis zwei Milliarden Jahren langsam einsetzende Photosynthese einfacher Organismen erzeugt. Die primitiven Lebensformen der anaeroben Uratmosphäre mußten mit dem so freigesetzten Sauerstoff fertig werden, wenn sie überleben wollten (2). Um ihn für ihren Stoffwechsel zu nutzen, mußte er zunächst aktiviert werden. Denn obwohl er ein kräftiges Oxidationsmittel ist, ist er wegen seiner hohen Aktivierungsenergie bei Normalbedingungen reaktionsträge. Erfolgt jedoch eine katalysierte Reaktion im Organismus, so wird ein großer, für die Lebensprozesse nutzbarer Energiebetrag frei (1). Als terminaler Elektronenakzeptor in der Atmungskette sorgt der Sauerstoff für den dafür notwendigen Elektronenfluß. So steigt z.B. die Energieausbeute bei der Nutzung von Glukose gegenüber anaeroben Bedingungen auf das 18-fache (3). Außerdem ist der Sauerstoff wichtig für eine Reihe von biologischen Reaktionen, die über Oxygenasen oder Oxidasen verlaufen.
Charakteristisch für diese Reaktionen ist die Beteiligung von Metallatomen bei der O_2-Komplexierung und -Aktivierung (4).

Mit der Entstehung größerer Zellverbände und dem Auftreten von Vielzellern mußten zur effektiven Nutzung Sauerstofftransportsysteme entwickelt werden. Die meisten Tiere haben eine zirkulierende Körperflüssigkeit (Blutkreislauf) entwickelt, um den Transport und die Versorgung mit Sauerstoff sicherzustellen.

Für Tiere mit großem Energiebedarf reicht aber die Versorgung mit Sauerstoff allein aufgrund seiner physikalischen Löslichkeit in wäßrigem Medium nicht aus.
Deshalb wurden zur Erhöhung der Sauerstoffkapazität von der Natur geeignete Metallproteine entwickelt (3) - die natürlichen Sauerstoffträger.
Wie schon bei den evolutionsgeschichtlich frühen Dioxygenasen bediente sich die Natur auch hier der Koordination an Übergangsmetallionen (2).
Im Verlauf der Evolution entstanden verschiedene Arten von Sauerstoffträgern. Sie können Sauerstoffmoleküle aus der Atmosphäre fixieren, sie an den Reaktionsort transportieren und dort freisetzen, ohne daß sie dabei irreversibel oxidiert werden (5,6). Diese Sauerstofftransportproteine können in drei große Klassen eingeteilt werden:

1) Hämoproteine

Dazu gehören Hämoglobin, Myoglobin, Erythrocruorin und Chlorocruorin. Sie enthalten als Aktivzentren Porphyrinkomplexe des zweiwertigen Eisens und kombinieren mit molekularem Sauerstoff im Verhältnis Eisen : O_2 = 1:1 (5).
Die Hämoproteine sind weit verbreitet. Sie kommen nicht nur bei Wirbeltieren, sondern auch bei Wirbellosen und sogar im Pflanzenreich vor (z.B. in Wurzelknöllchen von Leguminosen (3)).
Am wichtigsten sind Hämoglobin und Myoglobin, die bei den Wirbeltieren für den Sauerstofftransport und die Speicherung von Sauerstoff im Muskel verantwortlich sind.
Die Cruorine stellen die extrazellulären "Hämoglobine" der Wirbellosen dar.
Erythrocruorin ist das Hämoprotein der Anneliden. Es bildet lineare Assoziate mit einem Molekulargewicht von mehreren Millionen (7).

Chlorocruorin ist das grüne Atmungspigment von Polychaeten-Würmern (8). Es steht aus scheibchenförmigen Assoziaten. Das Molekulargewicht kann 2.7 Millionen erreichen (9).

2) Hämocyanine

Hämocyanine sind Kupferproteine bei Wirbellosen wie Mollusken, Arthropoden und Crustaceen (8,10). Das Kupfer ist direkt am Protein gebunden. Hämocyanine binden Sauerstoff im Verhältnis Cu : O_2 = 2:1.

3) Hämerythrine

Die Hämerythrine zählen zu den Nicht-Häm-Eisenproteinen (8,10). Sie sind die am wenigsten verbreitete Klasse und kommen nur bei wenigen Wirbellosen vor. Das Metall ist wie beim Hämocyanin direkt am Protein gebunden. Hämerythrine bilden reversible Sauerstoffaddukte im Verhältnis Fe : O_2 = 2:1.

Ob Hämovanadin, das in den Blutkörperchen mancher Tunicaten vorkommt, eine vierte Klasse von Sauerstofftransport-Metalloproteinen darstellt, ist ungewiß, obwohl es Anhaltspunkte für diese Hypothese gibt (11,12).
Nach Untersuchungen von Bielig und Bayer (10,13,14) ist das Hämovanadin eine Disulfatovanadin(III)-Säure mit einem unbeständigen organischen Liganden, die ionisch an einen Proteinrest gebunden ist.
Aber sowohl die Struktur als auch die Funktion des Hämovanadins konnte bis heute noch nicht endgültig geklärt werden.

Die bekannten natürlichen Atmungspigmente sind also Metalloproteine, die Eisen(II) bzw. Cu(I) enthalten. Sie binden Sauerstoff im Verhältnis Me : O_2 = 1:1 bzw. 2:1.

Im Gegensatz zu den hochwirksamen biologischen Sauerstoffträgern sind einfach gebaute Fe(II)- oder Cu(I)-Systeme in wäßriger Lösung nicht zur reversiblen Oxygenierung befähigt. Sie werden durch O_2 schnell oxidiert. Einzige Ausnahme scheint der Eisen(II)-Komplex der Phthalocyanintetrasulfonsäure zu sein, der in wäßriger Lösung (15,16) und im Festzustand (63) reversibel oxygenierbar ist. Dieser Befund deutet auf die stabilisierende Wirkung des Phthalocyaninliganden hin.
Dagegen werden einfache Eisen(II)-Porphyrin-Komplexe sehr leicht irreversibel zu μ-Oxo-Dimeren oxidiert.
Nur unter folgenden Bedingungen können sie Sauerstoff reversibel binden:

a) in organischen Lösungsmitteln bei tiefen Temperaturen (17-19)

Durch die tiefe Temperatur wird die Dimerisierung, die die Oxidation einleitet, stark verlangsamt.

b) sterisch geeignete Komplexe (20-27) in organischen Lösungsmitteln

Durch die eingeführte sterische Hinderung soll die Dimerisierung verhindert werden. Trotzdem sind meistens noch tiefe Temperaturen zusätzlich erforderlich. Außerdem ist die Stabilität der Sauerstoffaddukte stark von der Natur und Konzentration der notwendigen koordinierten Base abhängig.
In beiden Fällen sollen die organischen Lösungsmittel die hydrophobe Umgebung des Häms in den Blutfarbsotffen simulieren. Denn Medien mit hoher Dielektrizitätskonstante und acidem Wasserstoff beschleunigen die irreversible Oxidation stark (28).

c) immobilisierte Komplexe

Durch die Verknüpfung der Komplexe mit festen Oberflächen wird die Dimerisierung unmöglich gemacht (29-31).

Eine reversible Sauerstoffaufnahme ist bei den angesprochenen Eisen(II)-Porphyrinen also nur bei tiefen Temperaturen, in apolaren, unphysiologischen Medien oder nach Immobilisierung des Häms möglich.

Der Versuch, den Sauerstoff möglichst unter physiologischen Bedingungen reversibel an solche Komplexe zu binden, führte zur Entwicklung wasserlöslicher Hämpolymere, bei denen das solubilisierende Polymer zugleich die Proteinkomponente von Mb bzw. Hb imitiert.

Tsuchida und Honda et al. synthetisierten Hämopolymere, bei denen das Polymer koordinativ an das zentrale Eisen gebunden ist (32-39). Die oxygenierten Polymerkomplexe erwiesen sich aber als zu instabil. In rein wäßrigem Milieu werden sie sofort oxidiert.
Dagegen ist bei den von Bayer et al. dargestellten Hämopolymeren das Polymer kovalent ans Porphyringerüst gebunden (40-44). Zum ersten Mal gelang eine reversible Oxygenierung von nicht an Globin gebundenem Häm in rein wäßriger Lösung (40,41). Im Gegensatz zum Globin der Hämoproteine verhindern die synthetischen Polymere aber nicht die Dimerisierung. Nach wenigen Oxygenierungszyklen sind die Hämopolymere vollständig oxydiert (41).
Reversibel oxygenierbare Metallkomplexe sind allerdings nicht nur als Modelle für biologische Systeme von Interesse. Die Fixierung und Aktivierung von molekularem Sauerstoff ist auch technisch von Bedeutung.
Eine Anwendungsmöglichkeit ist die Gewinnung von reinem Sauerstoff aus der Atmosphäre.
Eine derartige Methode, das sogenannte Salcomin-Verfahren,

wurde sogar schon technisch angewendet (45). Das Verfahren beruht auf den günstigen Oxygenierungseigenschaften von Bis(salicyliden)-ethylendiiminkobalt(II) (46,5).
Eine weitere Anwendung wäre die Entwicklung homogener Katalysatoren für die spezifische Oxydation von Substraten.

Die vorliegende Arbeit möchte sich aber auf die Entwicklung von Modellen für die natürlichen Sauerstoffträger Hb und Mb beschränken.
Man kann die Natur am besten verstehen, indem man ihre Prinzipien nachahmt.
Da aber die Wirklichkeit meist viel zu komplex ist, müssen wir uns mit einfachen Modellen behelfen.
Dabei soll die Wirkung des Originals mit ähnlich gebauten, einfacheren Molekülen erreicht werden (47).

Im folgenden sollen die Grundzüge des erarbeiteten Modellsystems kurz skizziert werden:

1) Das Zentralmetall

Anstelle von Eisen im natürlichen Vorbild tritt Kobalt. Auf die Vorteile dieser Wahl soll später näher eingegangen werden. Hier soll der Hinweis genügen, daß Kobalt das herausragende Übergangsmetall mit der Fähigkeit zur reversiblen Oxygenierung ist (4,48,49), obwohl es in der Natur nicht als Sauerstoffträger vorkommt.
Neuere Untersuchungen haben aber gezeigt, daß die an Co(II)-systemen gewonnenen Erkenntnisse sicht weitgehend auf die Fe(II)-Sauerstoff-Chemie übertragen lassen (4,47). Am augenfälligsten sieht man dies an der Tatsache, daß Coboglobin, das Kobalt-Analogon des Hb, O_2 ebenfalls reversibel und kooperativ bindet (50-56).

2) Der Ligand des Zentralmetalls

Anstelle des Porphyrins im Original tritt der Phthalocyaninligand.
Die Geschichte der Phthalocyanine mutet wie ein modernes Märchen an.
Aus einer zufälligen Entdeckung entstand eine vollkommen neue Farbstoffklasse von enormer technischer Bedeutung und vielseitiger Einsatzmöglichkeit. Die Patentliteratur auf dem Phthalocyaningebiet wächst ins Uferlose.
Neben den Azofarbstoffen zählen die Phthalocyanine heute zu den industriell wichtigsten Farbstoffen (57).
Viel interessanter in unserem Zusammenhang aber ist die außerordentliche Verwandtschaft zum Porphyrinsystem und damit zum Hämin des Blutfarbstoffs.
R.P. Linstead erkannte die tetracyclische Struktur des Phthalocyanins und identifizierte es als Tetrabenzo-tetra-aza-porphin (58,59).
Die von ihm aufgestellte Strukturformel wurde von Robertson durch Röntgenstrukturanalyse glänzend bestätigt (60,61).

3) Der hochmolekulare Anteil

Anstelle des Proteins in den natürlichen Sauerstoffträgern tritt ein geeignetes synthetisches Polymer.
Der Globinanteil spielt bei den natürlichen Sauerstoffträgern eine entscheidende Rolle, obwohl die Protein-Matrix auf die Elektronenstruktur des Sauerstoffadduktes praktisch keinen Einfluß hat.
Ein globinfreier Imidazol-Ferrohäm-Komplex wird durch O_2 sofort irreversibel oxydiert.
Hauptaufgabe des Proteins ist also der Schutz von irreversibler Oxydation (47,48).
Dies geschieht in erster Linie durch die sterische Verhinderung der Dimerisierung, die die Oxidation einleitet,

d.h. der Angriff eines zweiten Häms auf ein bereits oxygeniertes wird durch Fixierung an einer polymeren Matrix unterbunden (64).
Daß dieses Konzept zum Erfolg führt, konnte als erster Wang zeigen (29,30,62). Er bettete den Diethylester des Häms in eine hydrophobe Matrix aus Polystyrol und 1-(2-Phenylethyl)-imidazol ein. Eine reversible Oxygenierung war selbst bei Gegenwart von Wasser möglich.
Daß synthetische Polymere ebenso wie die natürlichen Proteine einen - wenn auch geringeren - Oxydationsschutz bewirken, konnte in jüngster Zeit auch in homogener organischer (39) und wäßriger (40,41,43) Lösung nachgewiesen werden.

Eine weitere Aufgabe des Globins (47) in den Sauerstofftransportproteinen ist die Solubilisierung.
Die hydrophile Peripherie des Globins ermöglicht die Auflösung des Häms in Wasser.
Dieselbe solubilisierende Wirkung wird auch von synthetischen, wasserlöslichen Polymeren erreicht.
Zudem stellt das Globin beim Hb und Mb dem Häm die axialen Liganden - das proximale und das distale Imidazol - zur Verfügung und ermöglicht so erst die reversible Oxygenierung. Auch diese Funktion des Globins konnte durch Polymere nachgeahmt werden (40-44).
Schließlich zählt zu den Funktionen des Proteins im Hb seine Mitwirkung bei kooperativen Effekten, die in letzter Zeit immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses rückten (56,65-72). Aber selbst dafür gibt es inzwischen Anhaltspunkte bei synthetischen Hämopolymeren (34,38,40).
Die Funktionen der Proteinkomponente können also von synthetischen Polymeren übernommen werden, wenn auch noch zahlreiche Verbesserungen notwendig sind.

Aus dem Gesagten ergibt sich das Ziel dieser Arbeit:

die Darstellung eines vollkommen synthetischen Hb- bzw. Mb-Modells, bei dem aber die Nähe zum natürlichen Vorbild unverkennbar ist.

B ALLGEMEINER TEIL

I. Kobalt-Sauerstoff-Komplexe

1. Einteilung von Metall-Sauerstoff-Komplexen

Nahezu alle bekannten Metall-Sauerstoff-Komplexe lassen sich in zwei Klassen einteilen (4,49,74,77):

I Superoxo-Typ
II Peroxo-Typ

Das heißt aber nicht, daß der koordinierte Sauerstoff zu 100 % als O_2^- bzw. O_2^{2-} vorliegt, sondern nur, daß er sich diesem Zustand mehr oder weniger annähert.
Bei der Bildung der Metall-Sauerstoff-Bindung erfolgt also eine Umverteilung von Elektronen in Richtung vom Metall zum Sauerstoff.

Da Metall-Sauerstoff-Komplexe stets redoxaktive Zentralatome enthalten und der Sauerstoffligand selbst redoxaktiv ist, ist es nicht mehr möglich, eindeutig von Wertigkeiten zu sprechen (5,78).

Typ I-Komplexe werden von Metallen gebildet, die leicht eine Einelektronenoxidation eingehen, Typ II-Komplexe von solchen, die einer Zweielektronenoxidation zugänglich sind.
Auch diese Tatsache spricht für ein formal oxidiertes Metall und einen formal reduzierten Sauerstoff und rechtfertigt die genannte Einteilung.
Jeder der beiden Komplextypen kann noch danach unterteilt werden, ob der Sauerstoff an ein (Me : O_2 = 1:1) oder an zwei (Me : O_2 = 2:1) Metallatome gebunden ist.

Somit ergibt sich folgendes Schema (49):

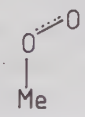
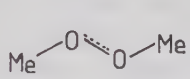
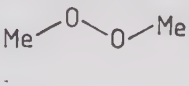
	a $Me:O_2 = 1:1$	b $Me:O_2 = 2:1$
Super-oxo I	Ia 	Ib 
Peroxo II	IIa 	IIb 

Abb. 1 Arten der Me-O_2 Bindung

Bei den natürlichen Sauerstoffträgern sind die Typen Ia (Hämoglobin, Myoglobin) und IIb (Hämerythrin, Hämocyanin) verwirktlicht.
Kobalt ist das einzige Metall, das alle vier Komplex-typen ausbildet, seitdem auch Kobaltkomplexe von Typ IIa bekannt sind (79,80).

Die einzigartige Fähigkeit von Co(II)-Komplexen zur reversiblen Oxygenierung (auch in wäßriger Lösung!) ist unerreicht.
Nur bei Kobalt genügt schon ein so einfacher einzähniger Ligand wie NH_3, um das Metall zur reversiblen Sauerstoff-aufnahme zu befähigen. Bei weitem die meisten synthetischen Sauerstoffkomplexe enthalten Kobalt. So ist es auch nicht verwunderlich, daß er erste bekannte Metallkomplex, der reversibel Sauerstoff aufnehmen konnte, ein Kobaltkomplex war.

2. Vorteile von Co(II)-Komplexen als Modelle für natürliche Sauerstoffträger

a) Reversible Oxygenierung in wäßriger Lösung

Protische Lösungsmittel führen bei fast allen Metall-Sauerstoff-Komplexen sofort zur irreversibel Oxidation. Dagegen gibt es viele Co(II)-Komplexe, die Sauerstoff in wäßriger Lösung reversibel binden können.

Während also bei Mb- und Hb-Modellsystemen mit anderen Metallen auf organische Lösungsmittel ausgewichen werden muß oder die apolare hydrophobe Tasche des Häms mühsam imitiert werden muß, entfällt diese Schwierigkeit bei geeigneten Kobalt-Systemen.

Allerdings sind die meisten wasserlöslichen Kobalt-Sauerstoff-Komplexe zweikernig (77). Unter geeigneten Bedingungen können aber auch 1:1-Komplexe erhalten werden.

b) Pentakoordination

Eine wichtige Voraussetzung für die Bildung von 1:1-Fe-O_2- bzw. Co-O_2-Komplexen ist die Pentakoordination. Die sechste Koordinationsstelle muß für den Sauerstoff verfügbar sein. Während aber Fe(II)-Komplexe eine ausgeprägte Neigung zur Hexakoordination besitzen, ist dies bei Co(II)-Komplexen nicht der Fall.

Der Grund dafür ist das zusätzliche Elektron beim Co(II), das in low-spin-Komplexen das d_z2-Orbital besetzt und dadurch das Metall gegen einen sechsten Liganden abschirmt. So liegt z.B. im Gleichgewicht zwischen Metallporphyrin MeP und axial koordinierender Base B

$$\mathrm{MeP} + \mathrm{B} \underset{}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \mathrm{BMeP}$$

$$\mathrm{BMeP} + \mathrm{B} \underset{}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} \mathrm{B_2MeP}$$

(Me = Fe, Co)

im Falle des Kobalt vor allem die pentakoordinierte Form BCoP vor, wenn der Basenüberschuß nicht allzu gravierend ist. Denn beim Kobalt ist im Gegensatz zum Eisen aus dem oben erwähnten Grund

$$K_2 \ll K_1.$$

Bei Kobalt-Modellsystemen sind deshalb aufwendige Vorkehrungen, um fünffach-koordinierte Komplexe zu erhalten, unnötig.

c) ESR

Das zusätzliche Elektron des Co (gegenüber dem Fe) bietet einen weiteren großen Vorteil:
Es erlaubt ESR-Untersuchungen der Sauerstoffkomplexe. Bei der Oxygenierung von low-spin-Co(II)-Komplexen (d^7) ändert sich das ESR-Spektrum drastisch.

Nur die μ-Peroxo-Komplexe (Typ IIb) sind diamagnetisch und damit ESR-inaktiv. Sie lassen sich aber durch Oxidation in paramagnetische μ-Superoxo-Komplexe überführen, die ESR-Untersuchungen zugänglich sind.

d) Beständigkeit gegen irreversible Oxidation

Obwohl bei allen Kobalt-Sauerstoff-Komplexen fast die gesamte Elektrondendichte des ungepaarten Co-d_{z^2}-Elektrons auf den Sauerstoff übertragen wird und das Kobalt deshalb praktisch als Co(III) vorliegt, bleibt die Reversibilität erhalten. Selbst aus μ-Peroxo-Komplexen kann O_2 leicht wieder freigesetzt werden, obwohl der Sauerstoff schon bis zur Peroxostufe reduziert wurde.

Dies liegt v.a. an der kinetischen Trägheit von Co(III)-Komplexen (4,92).
So wird O_2^- in Superoxo- und O_2^{2-} in Peroxokomplexen nicht leicht verdrängt und deshlab der Sauerstoffkomplex stabilisiert.

Im Gegensatz dazu führt die Oxygenierung anderer zweiwertiger Metalle wie Mn(II), Cr(II) oder Fe(II) sehr rasch zu μ-Oxo-Komplexen und damit zu irreversibler Oxidation (91).

Der große Vorteil des Kobalts liegt also in der leichten Oxygenierung und der relativ schweren Oxidation.

e) Analogie zu Fe(II)-Systemen

Sehr viele Erkenntnisse, die an Co(II)-Modellen gewonnen wurden, ließen sich auf Fe(II)-Systeme übertragen (4,47). So sind 1:1-Komplexe mit Pauling-Struktur nur von Co(II)- und Fe(II)-Komplexen bekannt.
Die Entdeckung solcher Co-Komplexe hat die Entwicklung der Eisen-Sauerstoffträger vorangetrieben.
Am erstaunlichsten erscheint die Verwandtschaft der Coboglobine zu Hämoglobin und Myoglobin. Wie kein anderes Metall vermag Kobalt die Funktion des Eisens in diesen natürlichen Sauerstoffträgern zu übernehmen. Wie diese können die Coboglobine unter physiologischen Bedingungen O_2 reversibel und sogar kooperativ (CoHb) binden (50-56).

Das Co(PPIX) hat im Coboglobin dieselbe Orientierung wie das Häm in Hb (77).
Ebenso wie Fe im Hb führt auch Co im CoHb bei der Oxygenierung eine Bewegung in Richtung Porphyrinebene aus, was zu einer Veränderung der Quartärstruktur des Proteins führt (73).
Dadurch zeigt CoHb dieselben allosterischen Effekte wie das Hb (kooperative O_2-Bindung, Bohr-Effekt, Phosphat-Effekt). Die verblüffende Ähnlichkeit zwischen beiden Systemen kommt auch in der fast identischen ν_{O-O}-Frequenz des gebundenen Sauerstoffs zum Ausdruck:

HbO_2 ν_{O-O} : 1107 cm^{-1} (93)

$CoHbO_2$ ν_{O-O} : 1106 cm^{-1} (94)

3. Historischer Rückblick

Schon 1852 berichtete Fremy (95) über "neue Verbindungen welche bei Einwirkung von Ammoniak und Sauerstoff auf die hauptsächlichsten Kobaltsalze entstehen". Er beobachtete folgendes: "Wenn ein ammoniakalisches Kobaltsalz ..... der Luft ausgesetzt wird, so bilden sich kristallisierbare Salze von olivenbrauner Frabe, welche die merkwürdige Eigenschaft besitzen, sich in Berührung mit reinem Wasser unter lebhaftem Aufbrausen zu zersetzen und reines Sauerstoffgas zu entwickeln".

Dieser erste synthetische Sauerstoffkomplex wurde von Fremy als "Oxykobaltiaksalz" bezeichnet und 1898 von Werner und Mylius (96) als $\left[(NH_3)_5Co(O_2)Co(NH_3)_5\right]^{4+}$ charakterisiert. Der nächste große Fortschritt in der Kobalt-Sauerstoff-Chemie erfolgte 40 Jahre später, als Tsumaki entdeckte, daß das von Pfeiffer et al. dargestellte Co(salen) (97) (= Salcomin) als reversibler Sauerstoffträger fungiert (98).

Seit dieser Zeit finden derartige Co(II) (SB)-Komplexe reges Interesse und sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. In den 40er Jahren studierten v.a. Calvin und Mitarbeiter (99-104) sowie Diehl et al. (105) solche Verbindungen intensiv.
In dieselbe Zeit fällt die Entdeckung von Burk, Hearon et al., daß bestimmte Kobalt-Aminosäure-Komplexe Sauerstoff reversibel binden (106-109).

Seit Ende der 60er Jahre erlebt die Chemie der Kobalt-Sauerstoffträger eine Renaissance. 1969 beschrieben

Floriani und Calderazzo erstmals die Darstellung eines Co : O_2 = 1:1 Chelatkomplexes (110).
Der Schritt zum Porphyrinsystem lag nahe. Kobaltporphyrine als Sauerstoffträger wurden in der Folgezeit v.a. von Walker (111,112) sowie von James, Ibers et al. (113) untersucht.
Die Erfolge zu Beginn der 70er Jahre mit Coboglobinen (50-56), den Kobalt-Analoga des Mb und des Hb, runden das Bild der Kobalt-Sauerstoffträger ab.

4. (1:1) Co-O_2-Komplexe

Kobaltkomplexe können Sauerstoff im Verhältnis Co : O_2 = 1:1 oder 2:1 binden.
Die zweikernigen Komplexe sind i.a. thermodynamisch stabiler. Sie entstehen, wenn ihre Bildung nicht sterisch verhindert oder durch tiefe Temperatur, geringe Konzentration und nichtwässrige Lösungsmittel erschwert wird. Dementsprechend sind 2:1-Komplexe viel häufiger und schon viel länger bekannt.
Wie erwähnt, wurde 1969 zum ersten Mal über einen 1:1-Komplex berichtet (110).
Seitdem wurde eine Reihe weiterer 1:1-Komplexe bekannt, die mit einer Ausnahme alle vom Typ Ia sind. Es handelt sich dabei v.a. um Co(SB)- oder CoP-Sauerstoff-Komplexe. Das Kobalt ist hierbei von einem planaren vierzähnigen Liganden umgeben. Eine geeignete Base besetzt die fünfte und der "end-on" gebundene Sauerstoff die sechste Koordinationsstelle.

a) Co(SB)-Komplexe

Seit der Entdeckung Tsumakis, daß Co(salen) als Sauerstoffträger wirkt (98), wurde eine Fülle weiterer Co(SB)-Komplexe mit dieser Eigenschaft gefunden.
Die meisten Sauerstoffkomplexe dieser Verbindungsklasse

sind aber vom 2:1 μ-Peroxo-Typ (IIb). Erst mit der Zeit erkannte man, daß je nach Chelatligand, Solvens, zugefügter Base und Temperatur die Bildung zweikerniger oder einkerniger Komplexe erfolgt.
Der erste bekanntgewordene Co : O_2 = 1:1-Komplex was das Co(3-methoxysalen)(py)(O_2) (110).
Das Co-(salen)-Derivat ist in Pyridin-Lösung reversibel oxygenierbar.
Selbst vom unsubstituierten Co(salen) ist mit Pyridin als fünftem Liganden unter geeigneten Bedingungen ein 1:1 Komplex erhältlich (114).
Co(acacen) ist bei 0°C in DMF ein guter reversibler 1:1-Sauerstoffträger (115,116). Bei Raumtemperatur erfolgt allerdings eine nichtstöchiometrische Sauerstoffaufnahme unter Oxidation des Liganden.

Der erste durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärte 1:1 Co-O_2-Komplex war das Co(benacen)(py)O_2 (117). Hier wurde die Pauling-Struktur zum ersten Mal kristallographisch nachgewiesen.
Der Co-O-O-Bindungswinkel in diesem Komplex beträgt 126°. Der O-O-Bindungsabstand von 1.26 Å spricht für die Superoxostruktur.

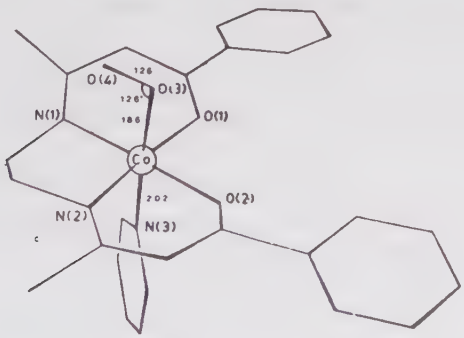


Abb. 2 Struktur des Co(benacen)(py)O_2 nach Rodley und Robinson (117)

Seitdem sind viele ähnliche Komplexe röntgenographisch untersucht worden (118-123). Sie weisen alle eine analoge Struktur auf.

b) CoP-Komplexe

Einfache Kobaltporphyrine sind nur in organischen Lösungsmitteln und bei tiefer Temperatur 1:1-Sauerstoffträger. Die Anwesenheit einer axialen Base ist für die Stabilität des Sauerstoffkomplexes entscheidend, denn basenfreie CoP-O_2-Komplexe sind instabil und werden oxidiert (111,112). Der schnellen Bildung eines 1:1-Komplexes nach

$$BCoP + O_2 \rightleftharpoons BCoP(O_2)$$

folgt eine langsamere Reaktion zum 2:1-Komplex (124):

$$BCoP(O_2) + BCoP \longrightarrow BCoP(O_2)CoPB$$

So bildet CoPPIX(DME) in Toluol und in Anwesenheit von Imidazol bzw. 1-Methylimidazol einen 2:1-Peroxokomplex. Das 1:1-Addukt ist nur bei tiefer Temperatur nachweisbar. Beim Erwärmen auf Raumtemperatur entstehen die dimeren μ-Peroxokomplexe (124).

Im Falle von CoT(p-OCH_3)PP ist die Dimerisierungsreaktion bei Raumtemperatur allerdings extrem langsam, sodaß das 1:1-Addukt beobachtet wird (112).
Das unsubstituierte CoTPP reagiert dagegen bei Zimmertemperatur so schnell mit O_2 zum dimeren Peroxokomplex, daß kein ESR-Signal feststellbar ist (125). Dagegen läßt sich bei tiefer Temperatur das 1:1-Addukt nachweisen (126). Wird bei diesem System die axiale Base nicht extern zugegegeben, sondern kovalent an einen Phenylrest gebunden, hat dies praktisch keinen Einfluß auf die Oxygenierungseigenschaften (127).

Im Gegensatz zu den Coboglobinen sind die einfachen Kobaltporphyrine nur in organischen Lösungsmitteln und meist nur bei tiefer Temperatur im Verhältnis 1:1 oxygenierbar. Zudem ist die Sauerstoffaffinität der proteinfreien Systeme wesentlich geringer. Eine Ausnahme bildet das CoTpiv PP (1-MeIm), das etwa dieselben thermodynamischen Parameter wie CoMb aufweist und bei Raumtemperatur in Toluol mit O_2 einen reversiblen 1:1-Komplex bildet (128, 129). Auch hier wirkt sich also das Picket-Fence-Gerüst stabilisierend auf das 1:1-Addukt aus.

c) CoPc-Komplexe

Die Kobaltphthalocyanin-Sauerstoffkomplexe, die im Rahmen dieser Arbeit ganz besonders interessieren, sollen im nächsten Kapitel ausführlich besprochen werden.

d) Sonstige

Cobalamin(II) (Vitamin B_{12r}) reagiert sowohl im Festzustand als auch in Methanollösung bei tiefer Temperatur (174° K) reversibel mit O_2, wobei das 1:1-Addukt entsteht (130,131). Offenbar ist die Bildung eines dimeren Produktes aus sterischen Gründen nicht möglich.
Daß reversible 1:1-Komplexe in polaren organischen Lösungsmitteln auch mit einfacheren Liganden zu erhalten sind, zeigt das Beispiel des $\left[Co(S\text{-}R_2en)_2\right]^{2+}$ (R = Me, Et) (132).

5. (2:1)Co-O_2-Komplexe

Die meisten Co-Sauerstoffkomplexe sind 2:1-μ-Peroxo-Komplexe (Typ IIb). Sie sind diamagnetisch, lassen sich aber i.a. zu paramagnetischen μ-Superoxo-Komplexen (Typ Ib) oxidieren. Der letztere Komplextyp ist hisher nur vom Co bekannt. Die 2:1-Komplexe sind über den Sauerstoff verbrückt. Wie bei den 1:1-Komplexen ist die Co-Koordina-

tionssphäre oktaedrisch.
Bei den meisten 2:1 μ-Peroxo-Komplexen ist die Co-O-O-Co-Einheit im Gegensatz zu den 2:1 μ-Superoxo-Komplexen nicht planar. Der Torsionswinkel beträgt ca. 145° (157).

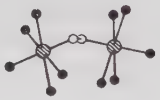


Abb. 3 Struktur von Co-μ-Peroxokomplexen (157)

Ein Beispiel eines planaren μ-Peroxo-Komplexes ist das $\left[(NH_3)_5Co(O_2)Co(NH_3)_5\right](SCN)_4$ (5,150).

Abb. 4 Struktur von $\left[(NH_3)_5Co(O_2)(NH_3)_5\right](SCN)_4$ (5)

Während die Oxygenierung bei anderen zweiwertigen Metallen wie Cr(II), Mn(II) oder Fe(II) leicht irreversibel zu dreiwertigen μ-Oxo-Komplexen führt, ist im Falle des Co der μ-Peroxo-Komplex ziemlich stabil und zudem meist reversibel. Wenn zwei cis-Koordinationsstellen zur Verfügung stehen, bilden sich leicht zweifach verbrückte Komplexe. So entsteht in wäßriger Lösung neben der μ-Peroxo- spontan eine μ-Hydroxo-Brücke (4,133-136).

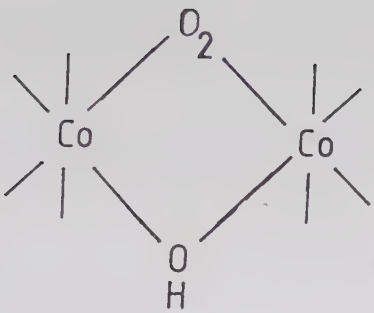


Abb. 5 μ-Peroxo-μ-Hydroxo-Co-Komplex

Auch μ-Amido-Brücken kommen neben der μ-Peroxo-Brücke häufig vor (137-140).
Die Zweifachbrückung bedeutet einen Gewinn an Stabilität auf Kosten der Reversibilität.
Die wichtigsten Vertreter der 2:1-Komplexe gehören zu den Co-Amin-Komplexen und zu den Co-Aminosäure- bzw. Co-Peptid-Komplexen.
Besonders die Sauerstoffkomplexe von Kobalt-polyaminen (wie z.B. en, dien, trien usw.) wurden eingehend untersucht (133,139-144).
Von den Sauerstoff-Komplexen des Kobalts mit Aminosäuren als Ligand ist das $(His)_2Co(O_2)Co(His)_2$ am besten bekannt (106,145-149).
Bei Co(SB)- und CoP-Sauerstoff-Komplexen können wie erwähnt 1:1 oder 2:1-Komplexe entstehen. Aufgrund der größeren thermodynamischen Stabilität sind aber die 2:1-Komplexe bevorzugt.

6. Die Co-O_2-Bindung

Die Metall-Sauerstoff-Bindungsverhältnisse sind in keinem anderen Falle so gut geklärt wie bei den Kobalt-Sauerstoff-Komplexen.
Die Untersuchungsdaten aus Röntgenstrukturanalyse, ESR-, IR- und VIS-Spektroskopie fügen sich zu einem einheitlichen Bild.
Bei den 1:1-Komplexen sprechen alle Daten (vor allem: O-O-Bindungslänge von $\sim$ 1.30 Å, ν_{O_2} von 1100-1150 cm^{-1}, ESR) für eine Co(III)-O_2^--Formulierung, wenn auch der Ladungstransfer nicht ganz zu 100 % erfolgt.
Die Superoxo-Struktur konnte auch dadurch gestützt werden, daß es gelang, einen 1:1-Komplex ausgehend von einem Co(III)-Komplex und elektrochemisch erzeugtem Superoxid zu erhalten (151).
Die 2:1-Komplexe können aufgrund der Untersuchungsergebnisse als Co(III)-O_2^{2-}-Co(III)-Peroxo-Komplexe betrachtet werden. Sie lassen sich wie erwähnt zu 2:1-Superoxo-Komplexen oxidieren.
Betrachten wir zunächst die Elektronenkonfiguration des Ausgangskomplexes für ein 1:1-Addukt.
Im quadratisch-planaren Co(II)-Komplex sind die Orbitale d_{xz}, d_{yz} und d_z2 am stabilsten. Das ungepaarte Elektron befindet sich im $d_x2_{-y}2$-Orbital. Ein starker axialer Donorligand führt zu quadratisch pyramidaler Anordnung und hebt das d_z2-Orbital über das $d_x2_{-y}2$-Niveau. Somit ergibt sich die Elektronenkonfiguration $(d_{xz})^2(d_{yz})^2(d_{x^2-y^2})^2(d_z2)^1$: Sie scheint eine notwendige Voraussetzung für die Oxygenierung zu sein (6,77,152,153).

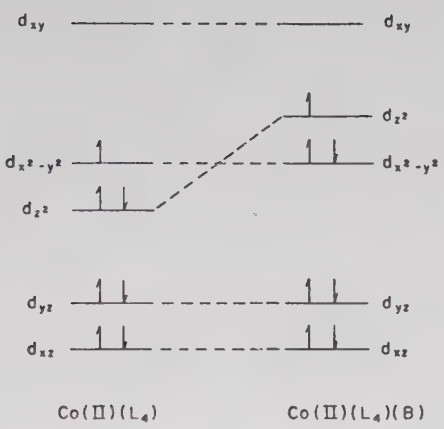


Abb. 6 Energieniveaus der d-Orbitale von Kobalt in quadratisch-planarer und in quadratisch-pyramidaler Umgebung

Je höher die Energie des d_z2-Orbitals, umso leichter erfolgt die Oxygenierung (92). Die Funktion des axialen Liganden wird hier ganz deutlich.
Das mit einem Elektron besetzte Co-d_z2-Orbital tritt nun in Wechselwirkung mit einem Sauerstoff π^* (π_g^a)-Orbital, was zu einer stark polaren σ-Bindung führt.

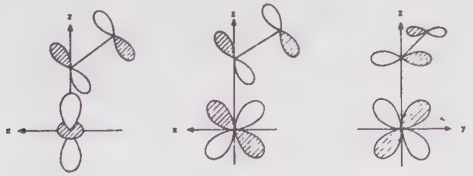


Abb. 7 Die Wechselwirkung zwischen Co-3d-Orbitalen und O_2-π^*-Orbitalen in der gewinkelten Co-O_2-Struktur (154)

Es entsteht nahezu ein Superoxid-Ion O_2^-, in dem eines der beiden π^*-Orbitale (π_g^a) doppelt besetzt ist. Das andere π^*-Orbital (π_g^b) bleibt einfach besetzt und kann nun mit dem leeren Co-$3d_{yz}$-Orbital in Wechselwirkung treten (92). Es besteht also ein gewisser π-Rückbindungsanteil vom Sauerstoff zum Kobalt, sodaß die 1:1-Komplexe als

$$Co(III) \longleftarrow O_2^-$$

formuliert werden können.
Das verbleibende ungepaarte Elektron im Sauerstoff-π^* (π_g^b)-Orbital kann sich mit einem weiteren d_z^2-Elektron eines zweiten Co(II)-Komplexes paaren, sodaß ein 2:1-Peroxo-Komplex entsteht:

$$BCo(III)O_2^- + Co(II)B \longrightarrow BCo(III)\text{-}O_2^{2-}\text{-}Co(III)B$$

-

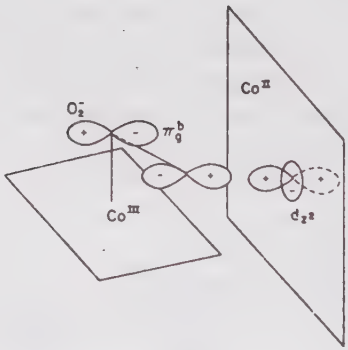


Abb. 8 Anordnung im Übergangszustand bei der Bildung eines 2:1-Komplexes (77)

Wie in der obigen Abbildung ersichtlich, kann dieser Prozeß durch sperrige Liganden gestört werden, sodaß die Bildung des 2:1-Komplexes verlangsamt oder sogar unterbunden wird.

7. Kinetische und thermodynamische Aspekte

Die Bildung der 2:1-Komplexe erfolgt nach einem Zweistufenmechanismus:

$$B(L_4)Co + O_2 \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} B(L_4)Co(O_2)$$

$$B(L_4)Co(O_2) + B(L_4)Co \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} B(L_4)Co(O_2)Co(L_4)B$$

Die kinetischen Daten sprechen für eine schnelle Reaktion zum 1:1-Komplex, der etwas langsamer zum 2:1-Komplex weiterreagiert (124). Ob sich der 1:1- oder der 2:1-Komplex bildet, hängt von den Gleichgewichtskonstanten ab und ist außerdem eine Frage der Kinetik. Die 2:1-Komplexe sind thermodynamisch i.a. stabiler als die 1:1-Komplexe. Der Hauptgrund dafür liegt in der energetisch ungünstigen Einelektronenreduktion von O_2 im Falle der 1:1-Superoxo-Komplexe. Ob das 1:1-Addukt nur den Übergangszustand, das Zwischenprodukt oder das Endprodukt der Oxygenierung darstellt, wird durch eine Reihe von Faktoren bestimmt. Kinetisch läßt sich der 1:1-Komplex durch tiefe Temperaturen stabilisieren. So reagiert Co(salen)(py) bei Raumtemperatur mit O_2 zum μ-Peroxo-Dimer (46), während bei -70°C der 1:1-Komplex entsteht (155). Polare Lösungsmittel stabilsieren ebenfalls den 1:1-Komplex.
Die Dimerisierung kann auch sterisch verhindert werden. Die Sauerstoffaffinität von planaren Co(II)-Komplexen wird v.a. durch den fünften axialen Liganden bestimmt.

Bei reinen σ -Donorliganden wurde eine lineare Beziehung zwischen der Gleichgewichtskonstanten für die Sauerstoffaufnahme und der Basizität des axialen Liganden festgestellt (156). Je stärker basisch der Ligand, desto stabiler ist der Sauerstoffkomplex.
Dies ist folgendermaßen zu erklären:

Ein starker Donorligand erhöht die Elektronendichte am Kobalt, wodurch der Elektronentransfer auf den Sauerstoff erleichert und die Co-O_2-Bindung verstärkt wird.

8. UV/VIS (4,157)

Obwohl sich das UV/VIS-Spektrum bei der Oxygenierung stark verändert, ist es doch meist nicht so charakteristisch wie ESR- oder IR-Spektren. Dies liegt u.a. daran, daß die Kobalt-Sauerstoff-Banden oft durch die Absorption komplexer organischer Liganden (dies gilt besonders für den Phthalocyanin-Liganden!) verdeckt werden.
Am besten sind die UV/VIS-Spektren von 2:1-μ-Superoxo-Komplexen charakterisiert. Bei 300 nm - 400 nm (33 000 - 25 000 cm^{-1}) erscheint eine starke LMCT-Bande, die meist eine Schulter aufweist.
Sie kann dem $\pi^*_h \longrightarrow d\sigma^*$ (Schulter: $\pi^*_v \longrightarrow d\sigma^*$)-Übergang zugeschrieben werden.
Charakteristisch für Superoxo-Komplexe ist eine MLCT-Bande bei 500 nm - 770 nm (20 000 - 13 000 cm^{-1}), die einem $d_\pi \longrightarrow \pi^*_v$ -Übergang zugeordnet wurde.
Die UV/VIS-Spektren der 1:1-Komplexe sind denen der 2:1-Superoxo-Komplexe sehr ähnlich. Allerdings wird der $\pi^*_v \longrightarrow d\sigma^*$-Übergang nicht beobachtet.

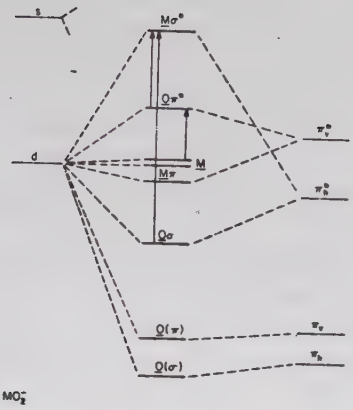


Abb. 9 Vereinfachtes MO-Energieniveau-schema für einen 1:1-Superoxometallkomplex. Es zeigt Metall- und O_2-Niveaus sowie die in Frage kommenden LMCT- und MLCT-Übergänge (157).

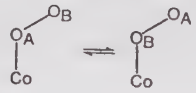
Am einfachsten sind die UV-Spektren der 2:1-μ-Peroxo-Komplexe. Sie zeichnen sich durch zwei eng beieinander liegende LMCT-Banden bei 300 nm - 400 nm (33 000 - 25 000 cm^{-1}) aus, die $\pi_a^* \longrightarrow d\sigma^*$ - und $\pi_b^* \longrightarrow d\sigma^*$-Übergängen zuzurechnen sind. Diese starke Absorption bei ca. 350 nm ist für diese Spezies charakteristisch und verleiht ihr die gelbbraune Farbe.

9. ESR (2,4,77)

Die Co-Superoxo-Komplexe besitzen ein ungepaartes Elektron und sind deshalb ESR-aktiv.

^{59}Co hat einen Kernspin von I = 7/2. Dementsprechend weist der 1:1-Superoxo-Komplex ein Achtlinienspektrum auf.

Aber das shf-Splitting beträgt nur noch 10 - 12 G verglichen mit 80 - 100 G im deoxygenierten pentakoordinierten Co(II)-Komplex. Der stark reduzierte Wert der shf-Aufspaltung zeigt, daß der Hauptteil der Elektronendichte (ca. 90 %) sich am Sauerstoff und nicht mehr am Kobalt befindet.
Dies ist ein wichtiges Indiz für die Co(III)-O_2^--Formulierung.
Außerdem weisen die ESR-Daten auf eine asymmetrische Bindung des Sauerstoff hin (152).
Erstaunlicherweise zeigten Experimente mit ^{17}O-markierten Komplexen, daß in Lösung die beiden Sauerstoffatome äquivalent sind (158,159). Dies könnte auf einem schnellen Gleichgewicht



beruhen.
Im Festzustand tritt die erwarte Nichtäquivalenz ESR-spektroskopisch zutage (160).

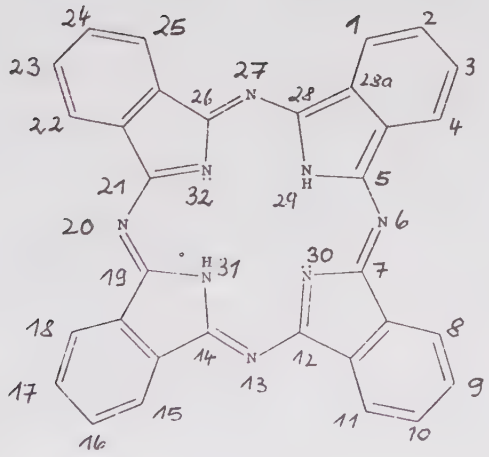
Die 2:1-μ-Peroxo-Komplexe sind diamagnetisch. Sie lassen sich aber zu ESR-aktiven μ-Superoxo-Verbindungen oxidieren. Diese weisen ein 15-Linienspektrum auf. Das zeigt, daß beide Kobaltatome äquivalent sind. Da die Elektronendichte an den Kobaltatomen aber wieder sehr gering ist, kann die Sauerstoffbrücke fast als Superoxidion betrachtet werden.

II. Phthalocyanine (161-186)

1. Struktur

In den 30er Jahren gelang es R.P. Linstead und seinen Mitarbeitern, die Struktur des Phthalocyanins aufzuklären (58,59). Er konnte zeigen, daß die Verbindung aus vier Isoindolenineinheiten aufgebaut ist, die durch vier Stickstoffatome zu einem Makrocyclus verknüpft sind.
Somit sind die Phthalocyanine völlig analog gebaut wie die Porphyrine, nur sind die Methinbrücken des Porphins im Phthalocyanin durch Aza-Brücken ersetzt. Letzteres ist also als Tetrabenzo-tetraaza-porphin zu bezeichnen.

a)



b)

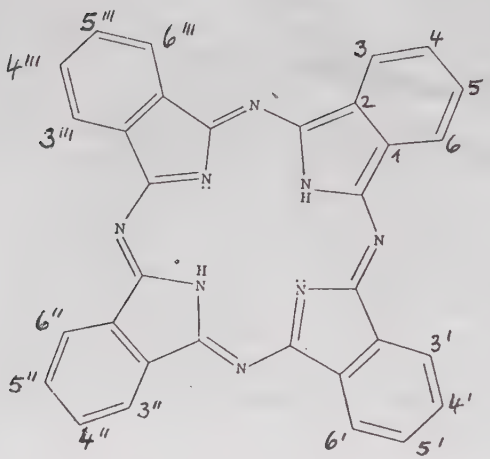


Abb. 10 Struktur des Phthalocyanins
a) IUPAC-Nomenklatur
b) ältere Nomenklatur

Das Molekül ist planar gebaut (60,61) und besitzt aromatischen Charakter (165). Die beiden zentralen Wasserstoffatome können wie beim Porphinsystem durch die verschiedensten Metalle ersetzt werden.
Die neue synthetische Farbstoffklasse der Phthalocyanine ist also aufs engste verwandt mit dem Blutfarbstoff Häm und dem Pflanzenfarbstoff Chlorophyll.
Wie diese gehören die Phthalocyanine zu den Aza [18]-annulen-Farbstoffen. Sie besitzen ein cyclisches System von konjugierten Doppelbindungen mit 18 π -Elektronen. Die Erfüllung der Hückel-Regel und die Planarität sind wichtige Voraussetzungen für die Aromatizität. Sie wird durch die chemische Verschiebung im ^{1}H-NMR-Spektrum des Phthalocyanins zweifelsfrei bewiesen (166).
Wie röntgenographische und IR-Untersuchungen zeigen, existieren zahlreiche Phthalocyanin-Verbindungen in verschiedenen polymorphen Modifikationen (167-169). Sie

spielen bei der Herstellung von Pigment-Farbstoffen eine bedeutende Rolle.

2. Einführung funktioneller Gruppen

Um zu substituierten Phthalocyaninen zu gelangen, gibt es zwei Möglichkeiten:

a) Synthese des Phthalocyanins aus substituierten Phthalsäuren oder Phthalsäurederivaten

Bei der Synthese werden meist vier Mol des gleichen Ausgangsmaterials verwendet. Es können aber auch Gemische unsubstituierter und substituierter Ausgangsverbindungen eingesetzt werden. Dabei entstehen aber keine chemisch einheitlichen Produkte.
Dieses Verfahren wird i.a. nur angewendet, wenn die direkte Substitution (b) versagt. So sind z.B. Tetranitrophthalocyanine allein auf diesem Wege zugänglich (z.B. aus 4-Nitrophthalimid), da die Nitrierung von Phthalocyaninen wegen der oxidierenden Wirkung von Salpetersäure nicht möglich ist.

b) Einführung von Substituenten in ein vorliegendes Phthalocyanin

Die Aromatizität und hohe Stabilität der Metallophthalocyanine, besonders des CuPc, ermöglicht leicht verschiedene Substitutionsreaktionen in den Benzringen. Die wichtigsten sind:

α) Halogenierung
Durch direkte Chlorierung lassen sich bis zu 16 Chloratome in das Phthalocyanin einführen. Die Farbe ändert sich dabei von Blau nach Grün, jedoch erst nach Eintritt von mehr als 12 Chloratomen.
Da organische Lösungsmittel bei den erforderlichen Tempera-

turen angegriffen würden, wird die Chlorierung in einer $AlCl_3$/NaCl-Schmelze durchgeführt.
Durch die Einführung von Brom-, anstelle von Chloratomen erzielt man gelbgrüne Farbtöne.

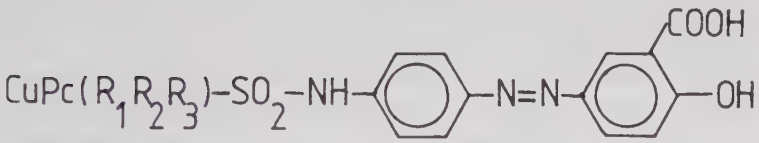
ß) Sulfonierung

Je nach Wahl der Oleumkonzentration, Temperatur und Erhitzungszeit können bis zu vier Sulfogruppen ins Molekül eingeführt werden. Sie verleihen ihm Wasserlöslichkeit.

γ) Sulfochlorierung

Die einfachste und am häufigsten benutzte Methode beruht auf der direkten Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf das Metallophthalocyanin. Es können bis zu vier $-SO_2Cl$-Gruppen eintreten. Die entstandenen MePc-Sulfochloride sind sehr wichtige Zwischenprodukte. Sie können nämlich mit den verschiedensten Aminkomponenten zu Sulfonamiden umgesetzt werden. Dabei können aliphatische oder aromatische Amine eingesetzt werden. Läßt man einen Teil der Sulfochloridgruppen zu Sulfogruppen hydrolysieren, so erhält man sowohl wasser- als auch organisch lösliche Farbstoffe.
Über die Sulfonamidgruppe lassen sich auch Reaktivfarbstoffe der Phthalocyaninreihe aufbauen, denn praktisch alle bekannten reaktiven Gruppen können so mit dem Pc-Chromophor verknüpft werden.
Dazu setzt man die MePc-Sulfochloride mit Aminen um, die eine reaktive Gruppe enthalten.

Interessant ist auch die Kombination von blauen MePc-Sulfochloriden mit aminogruppenhaltigen gelben Azofarbstoffen zu einem chromophoren Block. Auf diese Weise werden Grünfarbstoffe erhalten, z.B. (185):



δ) Chlormethylierung

Auch die Chlormethylgruppe, die durch Umsetzung des MePc mit Dichlordimethyläther/$AlCl_3$ gewonnen wird, bietet zahlreiche Abwandlungsmöglichkeiten. Sie ist besonders deshalb von Interesse, weil durch Ersatz des Chloratoms durch geeignete Reste der Farbton kaum verändert wird.

III. Kobaltphthalocyanin

1. Eigenschaften

Kobaltphthalocyanin gehört mit zu den stabilsten Metallophthalocyaninen.
Es löst sich in konz. H_2SO_4 sowie in Pyridin und kann im Vakuum bei 500°C sublimiert werden. CoPc kommt in zwei Modifikationen (α - und ß-Form) vor (168,187). Bemerkenswert ist seine Fähigkeit, bei der Reduktion in eine lösliche Leukoform überzugehen. Deshalb wird CoPc als Küpenfarbstoff, benutzt (188). Zur Verbesserung der Löslichkeit wird es schwach ansulfoniert.

2. CoPc als Katalysator

Außer FePc findet v.a. auch CoPc Anwendung als Katalysator, besonders bei Oxidationsprozessen mit Sauerstoff und Dehydrierungen. So ist CoPc z.B. wirksam bei der Oxidation von Isopropanol (189), Cumol (190) u.a. Ebenso wurde Katalase-Aktivität von CoPc beobachtet (191). Besonders interessant im Hinblick auf die Entwicklung der Brennstoffzelle ist die Wirkung von CoPc als Elektrokatalysator für die kathodische O_2-Reduktion (192,193).

Die wasserlösliche Kobaltphthalocyanintetrasulfonsäure eignet sich zur homogenen Katalyse bei der Sauerstoffoxidation von Schwefelwasserstoff (194,197), Cystein (195-198,201), Hydrazin (199,201) und Hydroxylamin (200, 201).
Durch den Katalysator wird der Sauerstoff aktiviert. Nach Wagnerova et al. (199,200) ist die katalytische Aktivität in der Ausbildung eines ternären Komplexes Substrat-CoPc-O_2 und nicht im Wechsel der Oxidationsstufen des

Kobalts mit nachfolgendem Radikalmechanismus begründet wie Kundo und Keier dies vorschlagen (195-197). Offenbar hängt die katalytische Aktivität und die Fähigkeit zum reversiblen Sauerstofftransport zusammen.

3. CoPc als Sauerstoffträger

Daß die strukturelle Ähnlichkeit zwischen Porphyrin- und Phthalocyaninligand sich auch auf die Funktion auswirkt, zeigt sich u.a. an der Tatsache, daß FePc- (15,202) und CoPc-Systeme unter geeigneten Bedingungen reversibel Sauerstoff binden können.
Daß CoPc so mit Sauerstoff reagiert, beobachteten zuerst Ogata et al. (203) anhand von ESR-Messungen in CCl_3COOH/CH_3COOH - Lösung. Sie interpretierten den reversiblen Wechsel der ESR-Signale allerdings nicht als O_2-Komplexbildung, sondern als Redoxprozess.
Cariati et al. (204,205) stellten ESR-spektroskopisch fest, daß CoPc mit geeigneten Basen (Py, 4-Mepy, HMPA) und bei tiefer Temperatur in CH_2Cl_2 oder HMPA mit Sauerstoff 1:1-Addukte bildet.
Weitaus intensiver wurde aber das Tetrasulfonat des Kobaltphthalocyanins ($CoPc(SO_3Na)_4$) hinsichtlich seiner Eigenschaften als Sauerstoffträger untersucht.
Abel et al. (206) konnten durch ESR-Messungen zeigen, daß $CoPc(SO_3Na)_4$ bei tiefen Temperaturen in MeOH mit O_2 reversibel ein 1:1-Addukt bildet. Durch etwas Ammoniak wurde die Komplexbildung wesentlich erleichtert.
Dagegen konnte in DMSO kein O_2-Addukt festgestellt werden, auch wenn Pyridin oder Imidazol zugesetzt wurde (207).

Mit Imidazol erfolte eine rasche irreversible Oxidation.
Die Oxygenierung von $CoPc(SO_3Na)_4$ in wäßriger Lösung wurde v.a. von Wagnerova et al. (202,208) untersucht. Sie stellten fest, daß der Komplex in wäßriger alkalischer Lösung (pH $>$ 12) mit Sauerstoff reversibel 2:1-Komplexe

bildet. Aber sowohl die Oxygenierung als auch die Deoxygenierung erfolgen ziemlich langsam. Die Sauerstoffaufnahme ist - je nach pH-Wert - erst nach mehreren Stunden oder Tagen beendet. Unterhalb pH 12 erfolgt überhaupt keine Adduktbildung. Zum Entfernen des Sauerstoffs aus dem Komplex muß mehrere Stunden bei 70° mit N_2 gespült werden.

Die Autoren postulieren aufgrund ihrer kinetischen Untersuchungen (208) einen Zweistufenmechanismus. Danach ist die Bildung der instabilen 1:1-Zwischenstufe, die schnell zum 2:1-Komplex weiterreagiert, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

Das System wird aber noch durch ein Monomer-Dimer-Gleichgewicht kompliziert. Nach Untersuchungen von Gruen und Blagrove (209) herrscht im neutralen Bereich ein Monomer-Dimer-Gleichgewicht vor, während im Alkalischen v.a. O_2-Addukt, Dimer und höhere Aggregate vorliegen.

Der Zusatz von Imidazol zu einer wäßrigen Lösung von $CoPc(SO_3Na)_4$ führt nicht zu einer Verbesserung der Oxygenierung, sonders zur Oxidation zu Co(III) (210).

Dagegen konnte in 10 %iger wäßriger DMF-Lösung ein 1:1-Addukt ESR-spektroskopisch bei -140°C nachgewiesen werden (201). Das Signal erreichte im pH-Bereich zwischen 12 und 13 ein Maximum.

In jüngster Zeit gelang es auch, Globin mit $CoPc(SO_3Na)_4$ zu rekonstituieren und Coboglobin-Analoga zu erhalten (211,212).

Dabei kann man entweder vom metallfreien Globin ausgehen oder das Häm mit $CoPc(SO_3Na)_4$ aus dem Hb verdrängen.

Die genannten Komplexe können wie die Coboglobine reversibel Sauerstoff aufnehmen. Allerdings ist der Komplex aus Apohämoglobin und $CoPc(SO_3Na)_4$ nicht tetramer, sondern dimer. Auch erfolgt die Abgabe von Sauerstoff sehr langsam.

4. CoPc-Sulfonsäuren und CoPc-Sulfochloride

Das Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung eines vollsynthetischen Hb/Mb-Modells mit CoPc als Kernstück anstelle des Häms.
Um das CoPc kovalent mit einem Polymer zu verknüpfen, müssen zunächst funktionelle Gruppen in das Molekül eingeführt werden.
In der industriellen Praxis erwies sich die Verknüpfung eines Phthalocyanins mit modifizierenden Komponenten über Sulfonamid-Brücken am geeignetsten. Deshalb wurde dieser Weg auch hier beschritten. Ein Kobaltphthalocyanin mit Sulfochloridgruppen sollte mit aminogruppenhaltigen Polymeren zur gewünschten Modellverbindung führen.
Daher wurden zunächst Kobaltphthalocyanine mit Sulfo- und Sulfochloridgruppen synthetisiert.

a) CoPc-Sulfonsäuren

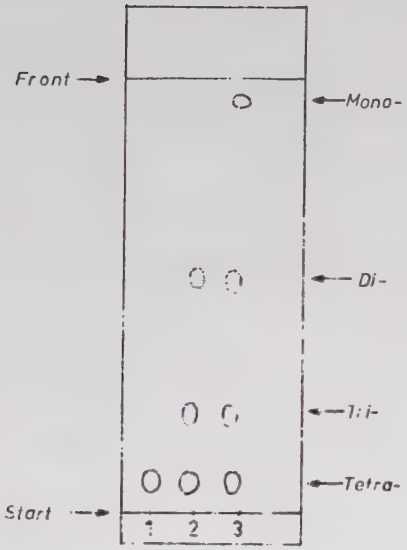
Die Sulfonsäuren waren ursprünglich als Vorstufen für die benötigten Sulfochloride gedacht. Wie sich aber später herausstellte, brachte dieser Weg keine Vorteile gegenüber der direkten Sulfochlorierung mit Chlorsulfonsäure. Dennoch sind die im Verlauf der Arbeit an CoPc-Sulfonsäuren gewonnenen Ergebnisse recht interessant.
Es gelang nicht, in präparativem Maßstab reines mono- oder disulfoniertes Kobaltphthalocyanin darzustellen.
Bei der Synthese aus 4-Sulfophthalsäure/Phthalsäureanhydrid, Co(II)sulfat, Ammoniumchlorid und Harnstoff sowie Ammoniummolybdat als Katalysator entstanden auch bei kleinen 4-Sulfophthalsäure/Phthalsäureanhydrid-Verhältnissen immer sehr schwer trennbare Gemische der Kobaltphthalocyaninmono-, di-, tri-, und tetrasulfonsäuren.

Durch die unterschiedliche Löslichkeit in 0.1 N NaOH konnte lediglich eine gewisse Vortrennung in vorwiegend Tetra-, Tri- und Di- sowie Di- und Monoprodukt sowie unsubstituiertem CoPc erreicht werden. So ergab die acidimetrische Bestimmung der Sulfonsäuregruppen eines "Mono"ansatzes (Phthalsäureanhydrid/4-SPS = 3:1) nach Vortrennung mit 0.1 N NaOH einen Substitutionsgrad von 2.75. Der Hauptteil des Reaktionsproduktes war dagegen in 0.1 N NaOH unlöslich.
Bei der Reaktion zum Co-Phthalocyaninsystem verhielten sich unsubstitutiertes und substituiertes Phthalsäurederivat also nicht statistisch, was zu CoPc-Monosulfonsäure als Hauptprodukt hätte führen müssen. Vielmehr reagierten die unsubstituierte und substituierte Verbindung jeweils bevorzugt miteinander.
Eine dünnschichtchromatographische Trennung nach der Anzahl der Sulfonsäuregruppen gelang an Kieselgel mit Essigester/Pyridin/Wasser (70/25/20) als Fließmittel (s. Abb. 11).

Entsprechend der Polarität hat die Tetrasulfonsäure den kleinsten, die Monosulfonsäure den größten Rf-Wert.

Rf-Werte:	CoPc-Monosulfonsäure	: 0.95
	CoPc-Disulfonsäure	: 0.53
	CoPc-Trisulfonsäure	: 0.23
	CoPc-Tetrasulfonsäure	: 0.07

Daß das System aber noch komplizierter ist, zeigten HPLC-Untersuchungen an der CoPc-Tetrasulfonsäure ($CoPc(SO_3H)_4$). Wurde als Phthalsäurederivat reine 4-Sulfophthalsäure verwendet, so entsteht als Produkt nur CoPc-Tetrasulfonsäure. Dies läßt sich auch dünnschichtchromatographisch nachweisen (vgl. Abb. 11).



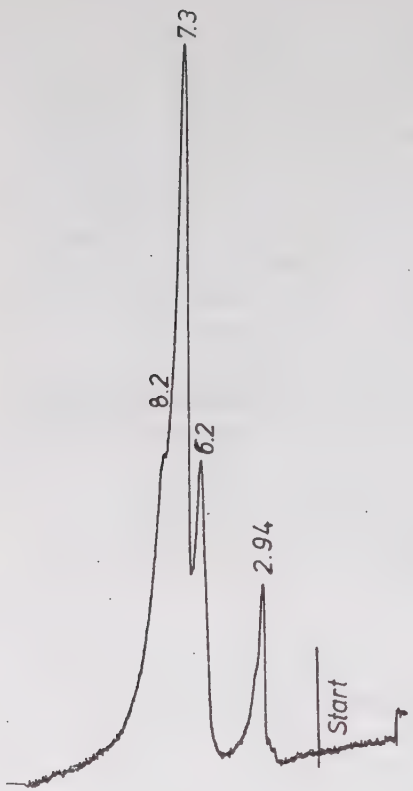
1 = CoPc-Tetrasulfonat

2 = CoPc-Disulfonsäureansatz, Vortrennung mit 0.1 N NaOH

3 = CoPc-Disulfonsäureansatz

Abb. 11 Dünnschichtchromatographische Trennung von verschiedenen Kobaltphthalocyaninsulfonsäuren nach Anzahl der Sulfonsäuregruppen

Mittels HPLC-Ionenpaarchromatographie konnte die Tetrasulfonsäure aber noch in Isomere aufgetrennt werden. Dazu wurde das CoPc-Tetranatriumsulfonat ($CoPc(SO_3Na)_4$) über eine Ionenaustauschersäule (AG 50 WX8, H^+-Form) in die freie Sulfonsäure überführt ($CoPc(SO_3H)_4$).
Die Trennung in Isomere gelang an einer RP-8-Säule mit einem Methanol/Wasser-Gemisch (54/46) als Laufmittel. Als Gegenion wurde das Tetrabutylammoniumion eingesetzt.



Säule : RP-8, 25 cm/ 4.6 mm ID

mobile Phase: CH_3OH/H_2O (54/46) 5 mM $[(t\text{-But})_4N^+]\ Br^-$

Fluß : 1 ml/min

Detektor: UV / 254 nm

Abb. 12 HPLC-Trennung von $CoPc(SO_3H)_4$ in Isomere

Das HPLC-Spektrum läßt vier Peaks erkennen. Dies zeigt, daß bei der Synthese nicht nur die symmetrische 4,4',4'', 4'''-Tetrasulfonsäure entsteht, sondern alle vier theoretisch möglichen Isomere.

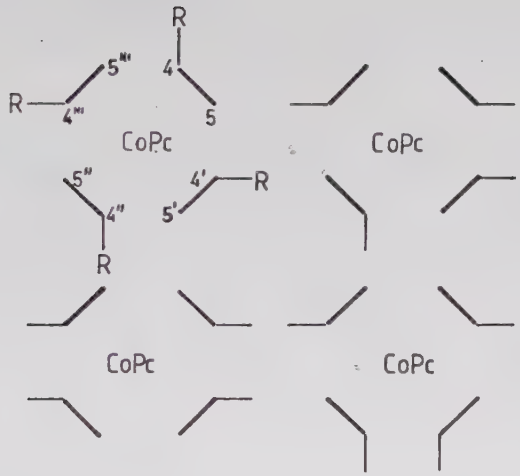


Abb. 13 Schematische Darstellung der vier möglichen Isomere von $CoPc(SO_3H)_4$ (ausgehend von 4-SPS)

Da präparativ keine reinen CoPc-Sulfonsäuren zu erhalten waren und zudem die Überführung in die entsprechenden Sulfochloride nur unter drastischen Bedingungen gelang, wurde zur direkten Sulfochlorierung mit Chlorsulfonsäure übergegangen.

b) CoPc-Sulfochloride

CoPc-Sulfochloride erhält man am besten durch Umsetzung von CoPc mit Chlorsulfonsäure im Überschuß.
Bei drastischen Bedingungen (mehrere Stunden bei Temperaturen $\geq$ 140°C) entsteht das Tetrasulfochlorid (213).
Um das nach

$$CoPc + n\ ClSO_3H \longrightarrow CoPc(SO_2Cl)_n + n\ H_2O$$

entstehende Reaktionswasser zu entfernen und eine teilweise Hydrolyse des entstandenen Sùlfochlorids zu verhindern, wird gegen Ende der Reaktion etwas Thionylchlorid zugegeben.

Um zu niedriger als tetrasubstituierten Kobaltphthalocyaninsulfochloriden zu gelangen, wurden in einer Versuchsreihe bei der Reaktion von CoPc mit $ClSO_3H$ die Temperaturbedingungen und Reaktionszeiten variiert. Es zeigte sich, daß das CoPc bis zu 60°C überhaupt nicht mit der Chlorsulfonsäure reagiert. Selbst nach 19 Stunden bei 60°C war keinerlei Reaktion festzustellen.
Wie das IR-Spektrum zeigte, blieb das CoPc unsubstituiert und identisch mit dem Ausgangsmaterial.
Bei 100°C (17 Stunden) wurde ein Kobaltphthalocyaninsulfochlorid erhalten, bei dem die Elementaranalyse und die Co-Atomabsorptionsbestimmung einen Substitutionsgrad von 2.8 ergab.
Bei 120°C (21 Stunden) wurde ein Substitutionsgrad von 3.85 erreicht.
Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden das Tetraprodukt $CoPc(SO_2Cl)_4$ und das $CoPc(SO_2Cl)_{2.8}$ eingesetzt.

IV. Die Polymerkomponente

1. Die Bedeutung der makromolekularen Komponente

Es ist bekannt, daß das Verhalten eines Metallkomplexes durch die Bindung an ein Makromolekül entscheidend beeinflußt werden kann (39).
Bei den Metalloenzymen spielt das hochmolekulare Protein eine wichtige Rolle. Es kann z.B. die Reaktivität eines Metallkomplexes kontrollieren, sodaß äußerst spezifische katalytische Eigenschaften resultieren.
In der Natur kann diese Aufgabe wegen der molekulareinheitlichen, aperiodischen Struktur der Proteine optimal erfüllt werden. Dagegen gelingt es nicht, synthetische Makromoleküle einheitlicher Größe und Struktur darzustellen. Die synthetischen Polymere haben kein exaktes Molekulargewicht, sondern eine statistische Molekulargewichtsverteilung. Durch geeignete Fraktionierungsverfahren kann aber die Streubreite in Grenzen gehalten werden.
Die Funktionen des Globins in den natürlichen Sauerstoffträgern Mb und Hb sind folgende:

(1) Solubilisierung des Häms
(2) Sterische Verhinderung der Dimerisierung und damit
(3) Schutz vor irreversibler Oxidation
(4) Zurverfügungstellung der axialen Liganden
(5) Thermodynamische Verbesserung der Oxygenierungseigenschaften
(6) Beim Hb:
Ermöglichung allosterischer Effekte.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, können alle diese Aufgaben auch von synthetischen Polymeren mehr oder weniger gut übernommen werden.

Der Proteinanteil kann also in gewissem Maße durch das Polymer simuliert werden.

Wenn man das Fernziel "künstliches Blut" im Auge hat, spielt auch das durch das Polymer erzielte hohe Molekulargewicht eine Rolle, denn für die Ultrafiltration der Niere liegt die Ausschlußgrenze bei einem Molekulargewicht von ca. 5000.

2. Die verwendeten Polymere

Das in dieser Arbeit konzipierte Mb- bzw. Hb-Modell verlangte synthetische, wasserlösliche, aminogruppenhaltige Polymere, die sich mit den synthetisierten CoPc-Sulfochloriden zu den gewünschten Modellverbindungen umsetzen ließen.
Ein Polymer kann seine gute Wasserlöslichkeit z.B. durch genügend hydrophile Gruppen erreichen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, daß die hydrophobe Kohlenstoffkette durch Heteroatome unterbrochen ist.
Die in dieser Arbeit zum Einsatz kommenden Polymere gehöhren dem zweiten Typ an.

a) Funktionalisiertes Polyethylenglykol (PEO)

PEO vereinigt in sich lipophile und hydrophile Eigenschaften. Es ist in Wasser und in fast allen organischen Lösungsmitteln löslich (214).
Die Darstellung erfolgt meist durch anionische Polymerisation von Ethylenoxid. Das Polymer ist im Molekulargewichtsbereich von 400 - 40 000 im Handel erhältlich (215).
Die Reinigung erfolgte durch wiederholtes Ausfällen aus organischen Lösungsmitteln (z.B. Benzol) mit Äther.
PEO ist linear gebaut und besitzt am Kettenende jeweils eine Hydroxylgruppe.
Da die Anzahl der funktionellen Gruppen somit ziemlich gering ist, wurde ein Polymer mit relativ niederem mittlerem

Molekulargewicht ($\overline{MG}$ 6 000) verwendet (PEO_6).
Zur Derivatisierung der Hydroxylgruppen wurde das PEO_6 mit Glycin verestert. Dazu wurde BOC-geschütztes Gly nach der DCCI-Methode mit PEO_6 umgesetzt. Nach Abspaltung der Schutzgruppe wurde das gewünschte PEO_6-Gly erhalten. Ein Teil davon wurde mit Di-BOC-His gekuppelt. Die Abspaltung der BOC-Reste ergab PEO_6-Gly-His.
Die endständigen Aminosäuren liefern somit die benötigten Aminogruppen zur Umsetzung mit den CoPc-Sulfochlorid.

b) Polyethylenimin (PEI)

PEI ist gut in Wasser löslich. Günstig ist sein hoher Gehalt an funktionellen Gruppen.
Die Darstellung erfolgt durch ionische Polymerisation von Ethylenimin. Die entstehende Polymerkette enthält durch Übertragungsreaktion neben den sekundären Aminogruppen auch primäre und tertiäre, sodaß eine hochverzweigte Struktur vorliegt (214,216).
Kommerzielle Polymere weisen ein $\overline{MG}$ bis zu 100 000 auf. Das hier verwendete PEI hat ein mittleres Molekulargewicht von 35 000 (PEI_{35}). Nach Untersuchungen von Holzbach (41) beträgt das Verhältnis

primäres N : sekundäres N : tertiäres N = 1:1:1

Das Polymer wurde durch kontinuierliche Ultrafiltration an einer PM-10-Membran gereinigt.
Sowohl die primären als auch die sekundären Aminogruppen können mit den Sulfochloridresten des CoPc reagieren.

V. Polymergebundene Kobaltphthalocyanine und ihre Oxygenierungseigenschaften in wäßriger Lösung

1. PEO-gebundene Kobaltphthalocyanine

a) PEO_6-Gly-CoPc

Zunächst wurde versucht, PEO_6-Gly·HCl und $CoPc(SO_2Cl)_{2,8}$ in wäßriger Lösung zum Sulfonamid umzusetzen. Es wurde dabei auch ein blaues Produkt erhalten. Wie die dünnschichtchromatographische Untersuchung ergab, war der Farbstoff aber offenbar nur hydrolysiert und am Polymer adsorbiert worden.

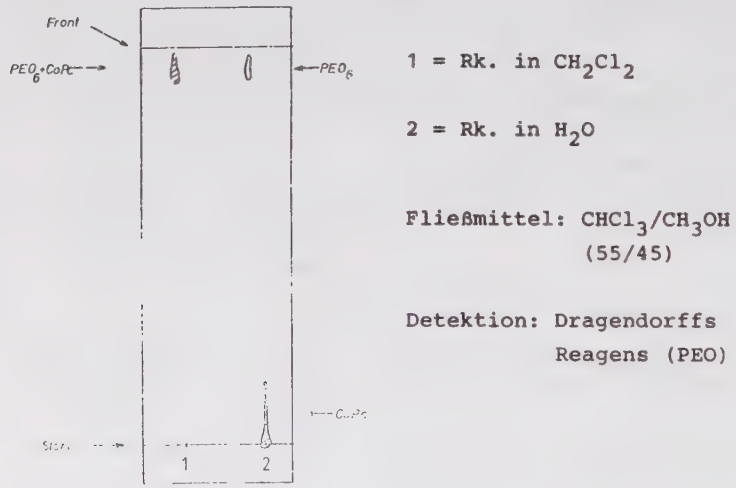
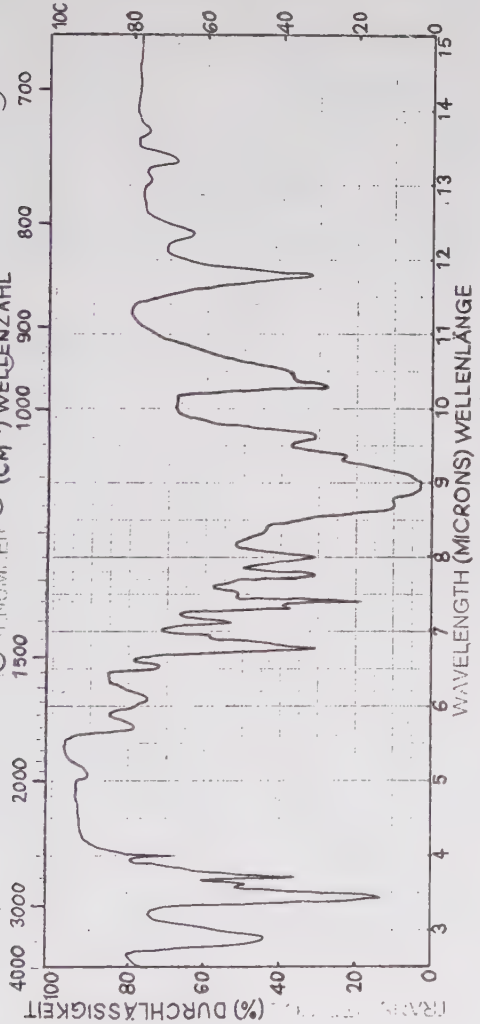


Abb. 14 Umgesetztes und unumgesetztes PEO_6-Gly + $CoPc(SO_2Cl)_{2.8}$

Dagegen gelang die Umsetzung in organischen Lösungsmitteln wie Aceton oder Methylenchlorid. Mit einem angefeuchteten pH-Indikatorpapier konnte die HCl-Entwicklung nachgewiesen werden.

Bei einem Ansatz mit PEO_6-Gly·HCl und $CoPc(SO_2Cl)_{2.8}$ wurde im Produkt durch Co-AAS ein Verhältnis von Polymer/CoPc von 1:1 festgestellt.

Das IR-Spektrum zeigt die für die Sulfonamidbindung charakteristischen Banden



$R\text{-}SO_2\text{-}N\diagdown$ (1332 cm^{-1}, 1185 cm^{-1})

Abb. 15 IR-Spektrum von PEO_6-Gly-CoPc

α) UV/VIS-spektroskopische Untersuchung der Oxygenierungseigenschaften

Bei pH 11.5 ließen sich Ansätze für eine reversible Oxygenierung erkennen:

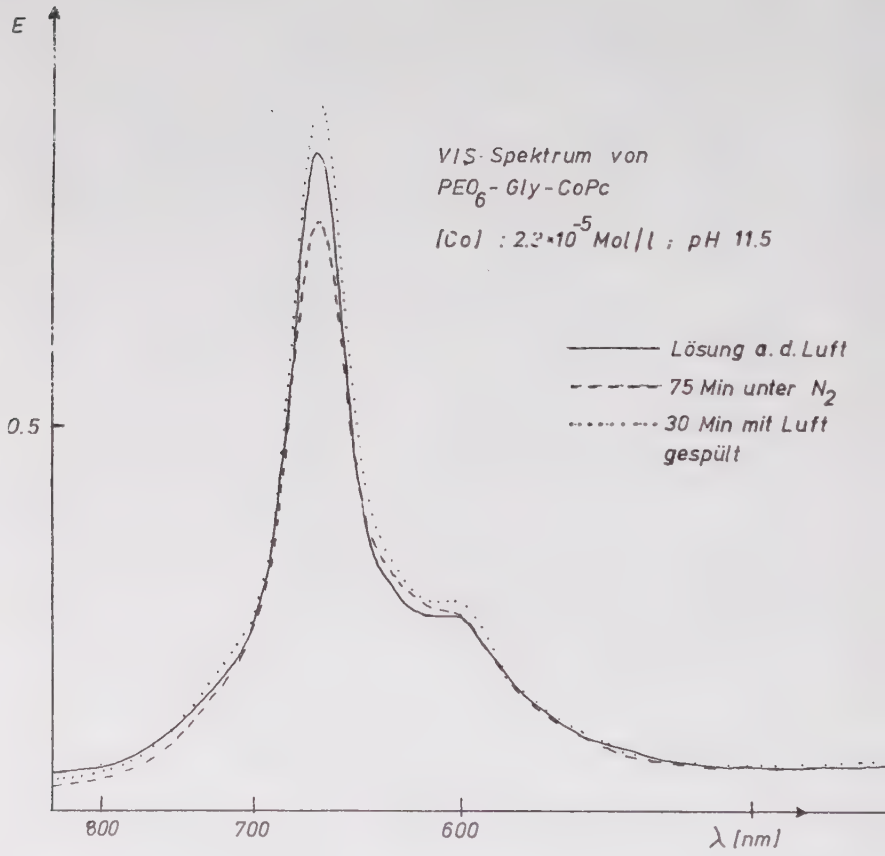


Abb. 16 VIS-Spektrum von PEO_6-Gly-CoPc
[Co] : 2.3 x 10^{-5}Mol/l; pH 11.5

Bei pH 9.0 ließ sich das Kobaltpolymer zwar unter Argon deoxygenieren, aber dieser Prozeß war nicht reversibel. Die Bande bei 664 nm ließ sich auch durch mehrstündiges Spülen mit Luft nicht wieder regenerieren:

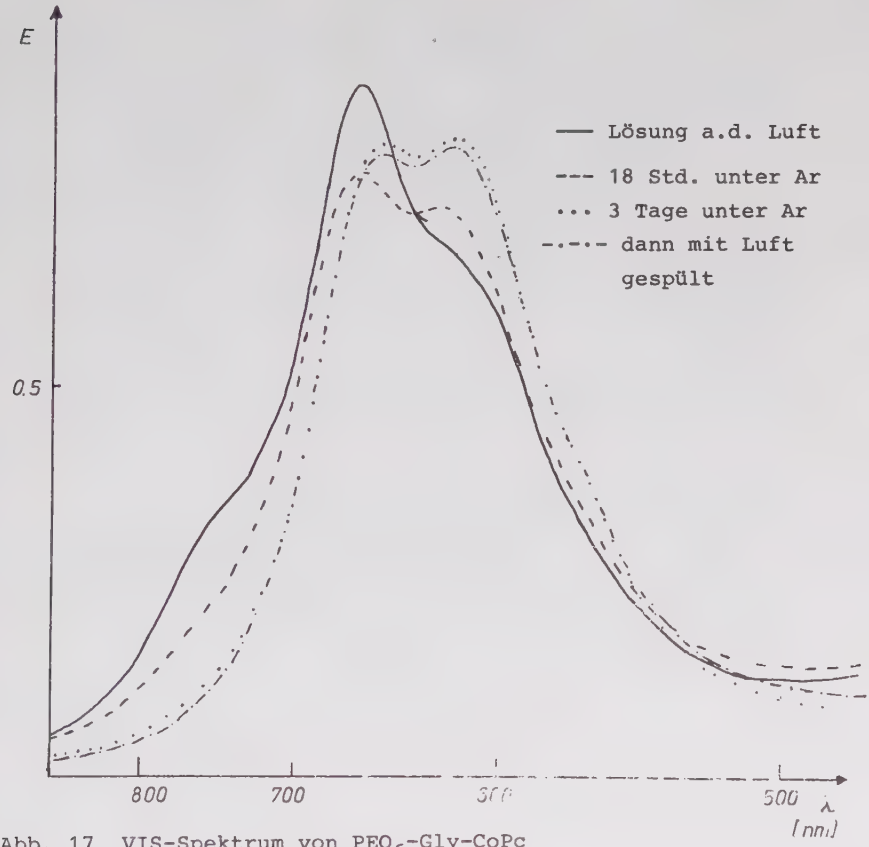


Abb. 17 VIS-Spektrum von PEO_6-Gly-CoPc
$[Co]$: 2.3×10^{-5} Mol/l; pH 9.0

Auch der Zusatz von Imidazol im Verhältnis Co:Im = 1:1 und Co:Im = 1:1 000 brachte keinerlei Verbesserung. Beim 1000fachen Imidazol-Überschuß war nicht einmal mehr die Deoxygenierung möglich.

ß) Das Problem des axialen Liganden

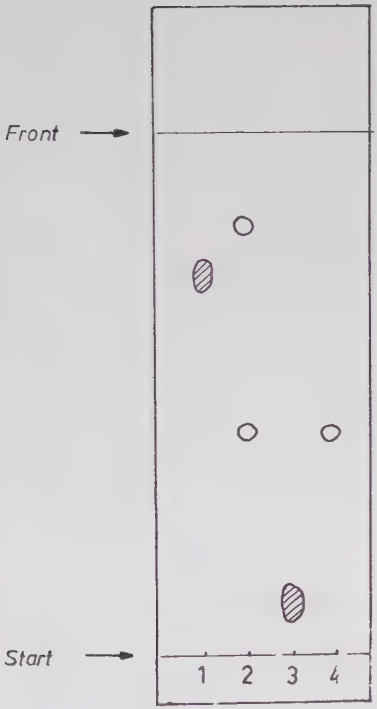
Ursprünglich war vorgesehen, außer dem Polymer auch API kovalent über eine Sulfonamidbrücke ans CoPc zu binden. Wie aber am Modell gezeigt wurde, ist die Kettenlänge dieses Liganden zu kurz, um nach kovalenter Bindung an das CoPc noch über den Imidazolrest mit dem Zentralmetall koordinieren zu können.

Deshalb wurde ein Dipeptid aus ß-Alanin und Histamin synthetisiert. Dazu wurde zunächst ß-Alanin durch die BOC-Gruppe geschützt und anschließend nach der DCCI-Methode mit Histamin gekuppelt.

Es zeigte sich im DC, daß zwei Produkte entstanden waren, die sich aber aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit in Äther leicht trennen ließen.

Offenbar hatte nicht nur die primäre Aminogruppe des Histamins, sondern auch die Iminogruppe des Imidazols mit BOC-ß-Ala-OH gekuppelt.

Nachdem das Reaktionsgemisch (2 in Abb. 18) mit Äther behandelt worden war, blieb das ätherunlösliche BOC-ß-Ala-Histamin (4 in Abb. 18) zurück.



1 = BOC-ß-Ala-OH

2 = Reaktionsgemisch

3 = Histamin x 2 HCl

4 = BOC-ß-Ala-Histamin
(ätherunlöslich)

Fließmittel: Butanol/HAc/H_2O
(3:1:1)

Detektion: Ninhydrin,
UV (254 nm)

Abb. 18

Das gewünschte BOC-ß-Ala-Histamin stellte das Hauptprodukt dar.
Sein ^{1}H-NMR-Spektrum ist in Abb. 19 zu sehen.

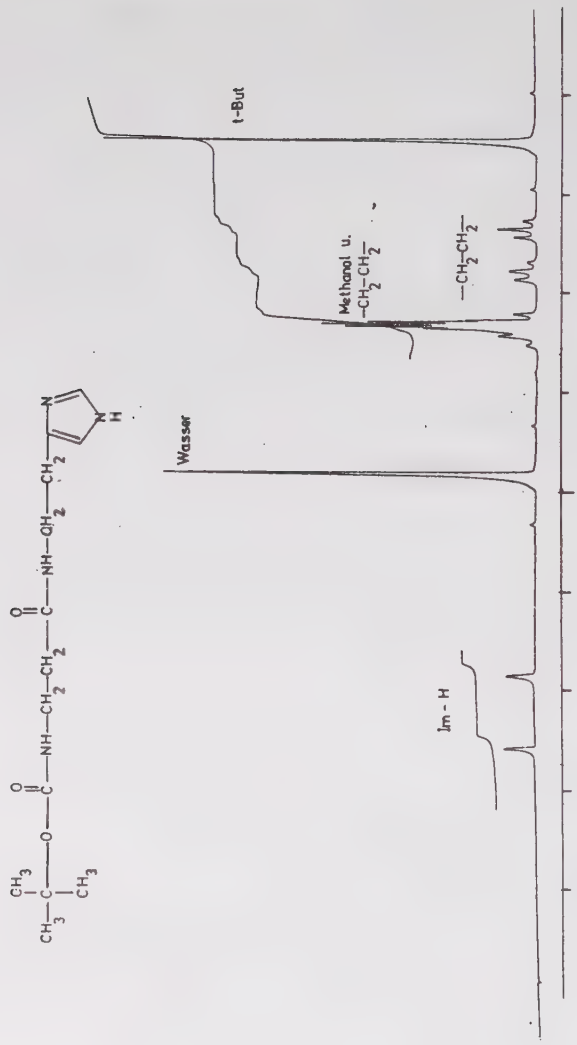


Abb. 19 ^{1}H-NMR von BOC-ß-Ala-Histamin

Im NMR-Spektrum sind die beiden Imidazol-Protonen gut zu erkennen.
Zwei der vier Methylen-Tripletts sind unter den Methanol-Protonen versteckt. Nach Abspaltung der BOC-Gruppe stand ein Imidazolligand zur Verfügung, der mit sechs Atomen zwischen Aminogruppe und Imidazolrest eine geeignete Kettenlänge aufweist.
Nach Bindung an CoPc kann der Imidazolrest optimal mit dem zentralen Kobalt koordinieren. Aber wie beim extern zugegebenen Imidazol brachte auch diese Variante keine Verbesserung der Oxygenierungseigenschaften.
Nach Untersuchungen von Rollman und Chan (207) sowie von Weber u. Busch (210) ist das Imidazol für die Oxygenierungseigenschaften von CoPc nicht von Vorteil. Vielmehr fördert es die Oxidation zu Co(III).
In dieser Hinsicht unterscheiden sich also Poprhyrin- und Phthalocyaninligand.

b) PEO_6-Gly-His-CoPc

PEO_6-Gly wurde amidartig mit Histidin verknüpft. Das erhaltene PEO_6-Gly-His wurde dann mit $CoPc(SO_2Cl)_{2.8}$ in Methylenchlorid zu PEO_6-Gly-His-CoPc umgesetzt.
Wie zu erwarten, ergaben sich dadurch keine verbesserten Oxygenierungseigenschaften. Bei pH 9.25 konnte die Lösung durch Evakuieren und Rühren unter Argon nur irreversibel deoxygeniert werden.

2. PEI-gebundene Kobaltphthalocyanine

Die Darstellung der PEI-gebundenen Kobaltphthalocyanine erfolgte in wäßriger Lösung.
Dazu wurde das $CoPc(SO_2Cl)_{2.8}$ in Wasser suspendiert und eine wäßrige PEI-Lösung langsam zugetropft. Dann wurde mehrere Stunden am Rückfluß gekocht. Die Reinigung erfolgte durch Ultrafiltration mit einer PM-10-Membran. Das

Filtrat blieb farblos. Die konzentrierte Lösung wurde dann lyophilisiert. Durch entsprechende Wahl der stöchiometrischen Zusammensetzung wurden Produkte mit einem PEI: CoPc-Mol-Verhältnis von 10:1 bis 10:50 hergestellt.

Ihr Oxygenierungsverhalten in wäßriger Lösung wurde UV/VIS- und ESR-spektroskopisch verfolgt.

a) UV/VIS-Untersuchungen

Wegen der UV/VIS-Absorption des Phthalocyaninliganden ist es schwierig, die charakteristischen Kobalt-Sauerstoff-Banden zweifelsfrei zuzuordnen.
Die PEI-CoPc-O_2-Komplexe weisen im UV/VIS-Spektrum ein starkes Maximum bei 674 nm und ein schwächeres bei 623 nm auf. Nach McLendon und Martell (4) ist eine Bande bei $\sim$670 nm als "fingerprint" für Co-Superoxokomplexe zu betrachten.
Die Deoxygenierung erfolgte durch mehrmaliges Evakuieren und Einleiten eines Inertgases (Argon oder Stickstoff). Dann wurde unter dem Schutzgas bei Raumtemperatur gerührt. Dabei erfolgte eine komplexe, langsame Veränderung des Spektrums.
Im Verlauf mehrerer Stunden nahm das Maximum bei 674 nm unter hyposchromer Verschiebung langsam ab. Ebenso wurde das Maximum bei 623 nm unter bathochromer Verschiebung kleiner. Die beiden Banden des ursprünglichen Sauerstoffkomplexes wuchsen schließlich zu einer einzigen bei 652 nm zusammen. Dieser Zustand wurde nach einem bis mehreren Tagen erreicht. Gleichzeitig entwickelte sich bei 477 nm eine neue Bande immer stärker und entstand bei 313 nm eine Schulter.
Die Bande bei 652 nm nahm unter Verschiebung nach 656 nm weiter ab und die bei 477 nm nahm weiter zu.
Außerdem entstand zuletzt (nach ca. fünf bis sieben Tagen) bei 705 nm ein neues Maximum.

Somit weist der vollständig deoxygenierte Komplex Maxima bei 705, 656 und 477 nm sowie eine Schulter bei 313 nm auf.

Dieselben Veränderungen traten in umgekehrter Reihenfolge ein, wenn zu dem deoxygenierten Komplex langsam Luft zugespritzt wurde.
Während aber die Sauerstoffabgabe langsam erfolgte, war die Sauerstoffaufnahme innerhalb weniger Sekunden beendet. Auch nach mehreren Deoxygenierungs-/Oxygenierungszyklen konnte jeweils wieder das Ausgangsspektrum erhalten werden. Es zeigte sich, daß sowohl der pH-Wert als auch das Polymer : CoPc-Verhältnis einen deutlichen Einfluß auf das Oxygenierungsverhalten haben.

Das pH-Optimum lag bei pH 8-10. Aber selbst bei pH 1.5 ließen sich noch Ansätze für eine - allerdings kaum noch reversible - Deoxygenierung nachweisen:

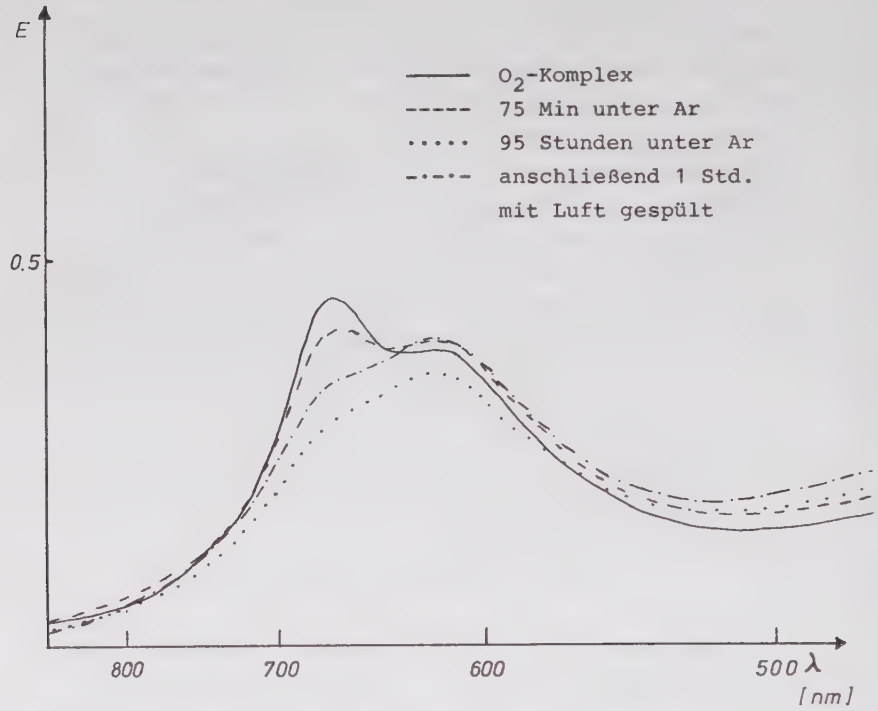


Abb. 20 VIS-Spektrum von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc = 10:1)
pH 1.5 (HCl/KCl-Puffer)
$[Co] = 9.1 \times 10^{-6}$ Mol/l d = 1 cm

Oberhalb pH 10 erfolgt die Deoxygenierung wesentlich langsamer.
Die geschilderten komplexen Veränderungen des Spektrums bei der Deoxygenierung unter Inertgas treten nur bei einem Überschuß an PEI und im geeigneten pH-Bereich auf. Bei einem PEI/CoPc-Mol-Verhältnis von 1:1 oder bei noch

höherem CoPc-Anteil ändert sich nur der langwellige Teil des Spektrums, d.h. die Banden bei 674 nm und bei 623 nm. Außerdem erfolgen die Veränderungen langsamer:

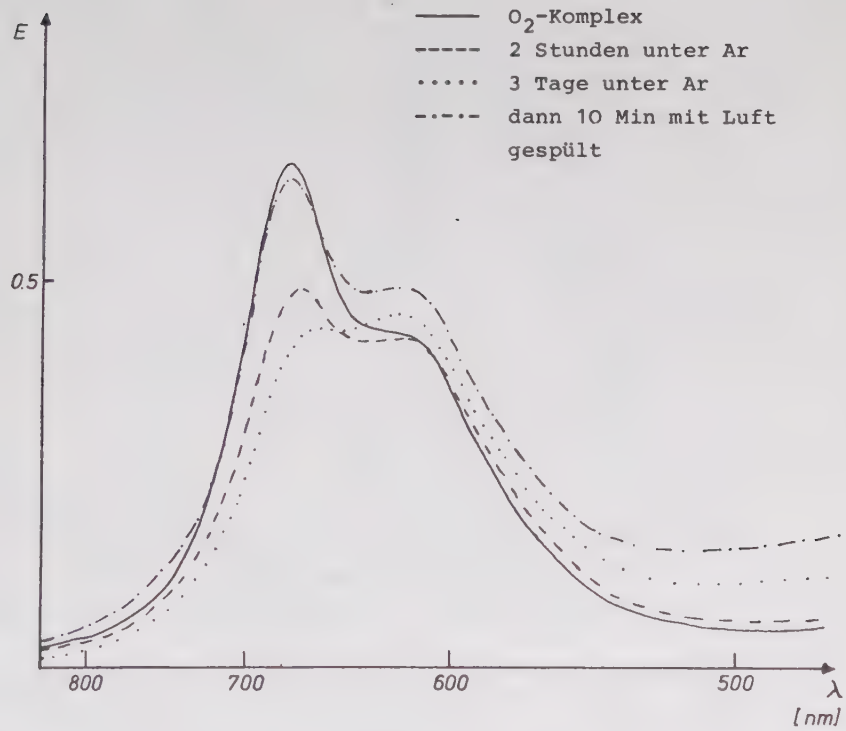


Abb. 21 VIS-Spektrum von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc = 1:1)
pH 9.4 (Biocarbonat-Puffer)
$[Co] = 9.1 \times 10^{-6}$ Mol/l d = 1 cm

Da die besten Ergebnisse bei pH 8-10 und bei einem PEI/CoPc-Verhältnis von 10:1 erzielt wurden, wurde dieses System genauer untersucht.

Bei pH 9.7 zeigte das Spektrum nach sieben Tagen unter N_2 folgendes Aussehen:

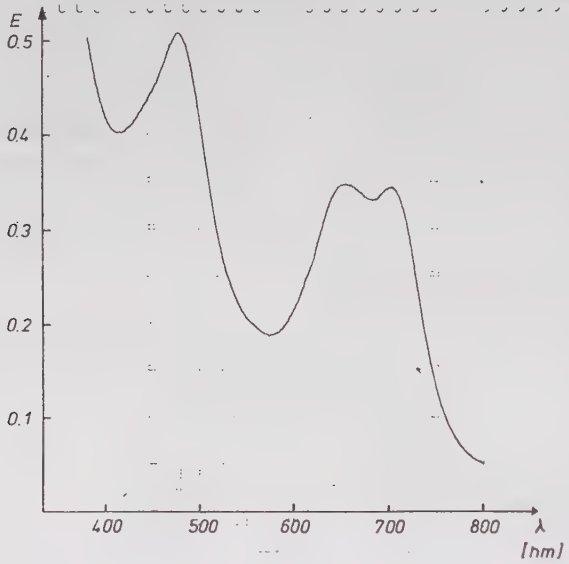


Abb. 22 VIS-Spektrum von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc = 10:1) nach sieben Tagen Rühren unter N_2
pH 9.7; $[Co] = 1.6 \times 10^{-5}$ Mol/l d = 0.5 cm

Es zeichnet sich durch Maxima bei 705 nm, 656 nm und bei 477 nm aus.

Beim Zuspritzen von Luft mit der Mikroliterspritze verschwand zunächst das Maximum bei 705 nm. Gleichzeitig wuchs die Bande bei 656 nm und nahm die Bande bei 477 nm ab.

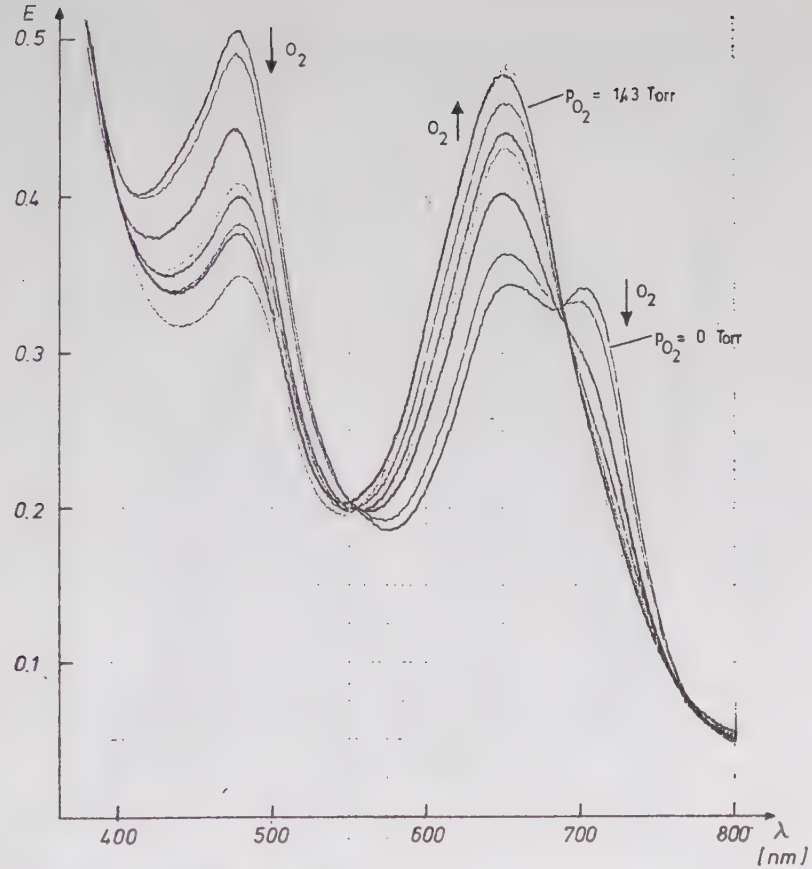


Abb. 23 VIS-Spektrum von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc = 10:1) pH 9.7; $[Co] = 1.6 \times 10^{-5}$ Mol/l; d = 0.5 cm Nach 7 Tagen unter N_2 schrittweise Luft zugespritzt (50 - 500 µl)

Bei Beendigung der Oxygenierung war die Bande bei 477 nm verschwunden und die Maxima bei 674 nm und 623 nm wiederhergestellt (s. Abb. 24).

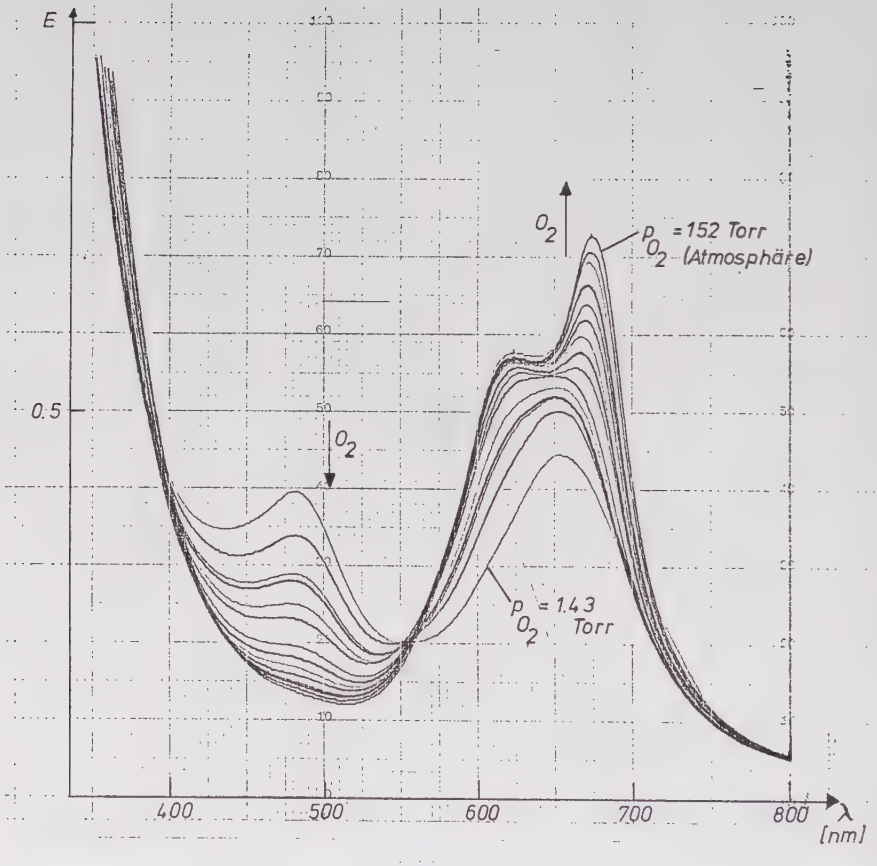


Abb. 24 VIS-Spektrum von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc = 10:1) pH 9.7; $[Co] = 1.6 \times 10^{-5}$ Mol/l; d = 0.5 cm Nach 7 Tagen unter N_2 schrittweise Luft zugespritzt (500 µl - Atmosphäre)

Die isosbestischen Punkte bei 688 nm und bei 555 nm zeigen, daß es sich um ein definiertes Gleichgewicht handelt.

Bei einer Messung nach 21 Tagen Rühren unter N_2 zeigte sich fast dasselbe Bild. Die Bande bei 705 nm war nur noch geringfügig gewachsen.

-

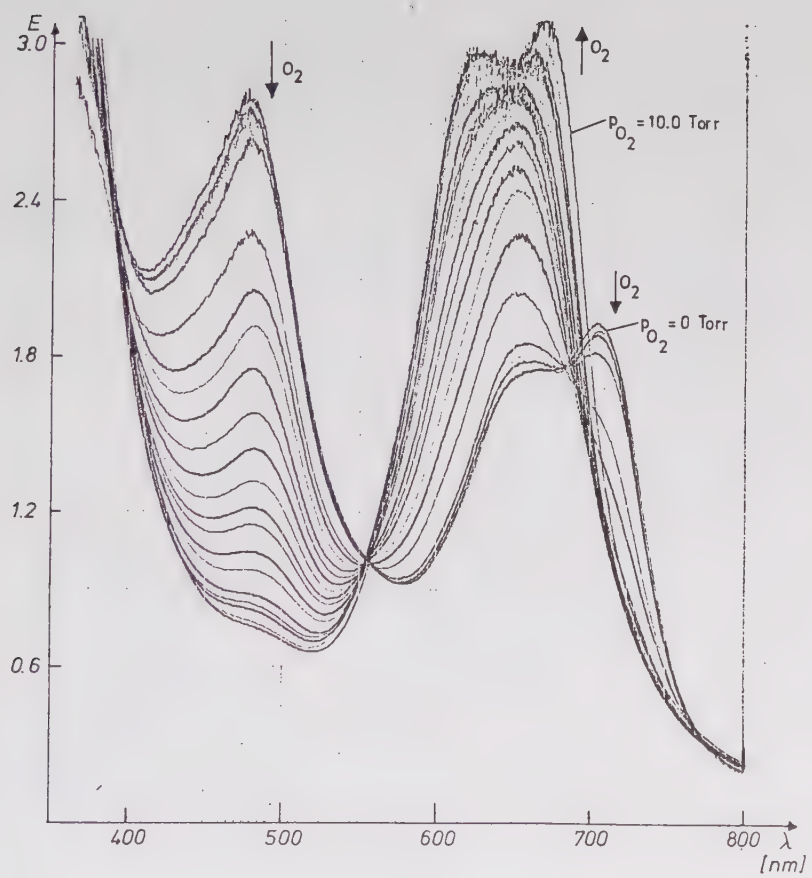


Abb. 25 VIS-Spektrum von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc = 10:1)
pH 9.9; $[Co] = 8.5 \times 10^{-5}$ Mol/l
Nach 21 Tagen unter N_2 schrittweise Luft zugespritzt (10 - 3500 µl)

Wieder sind die isosbestischen Punkte bei 688 nm und bei 555 nm zu erkennen.
Dagegen war nach zwei Tagen Äquilibrieren unter N_2 die Bande bei 705 nm erst als Schulter erkennbar:

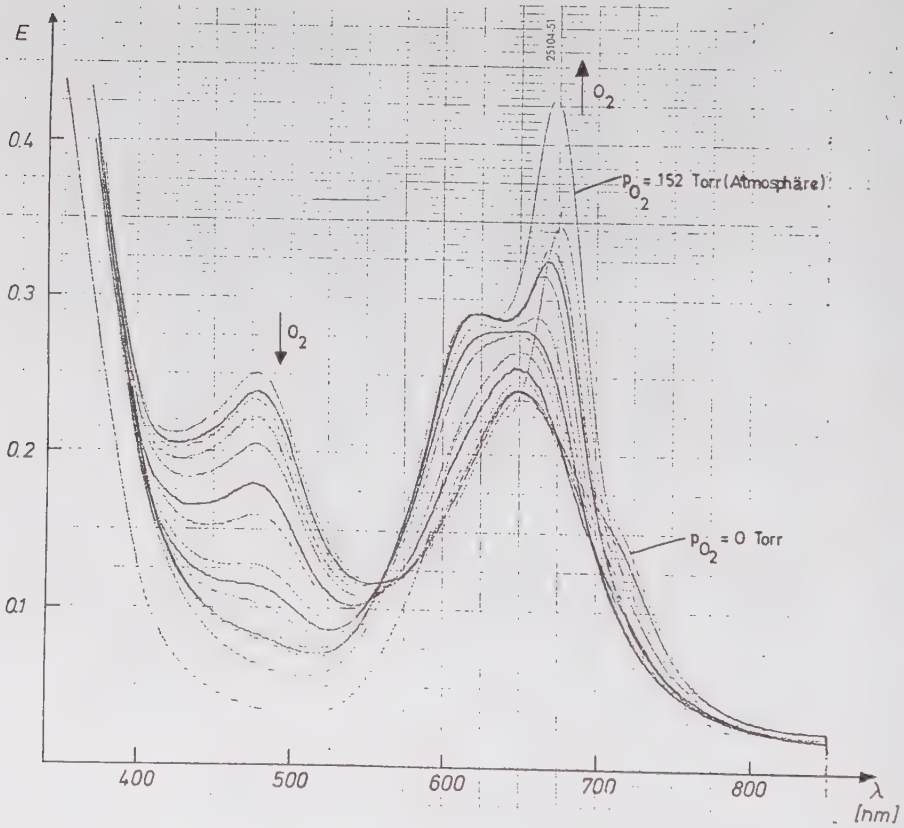


Abb. 26 VIS-Spektrum von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc = 10:1)
pH 9.7 (Bicarbonat-Puffer)
$[Co] = 1.2 \times 10^{-5}$ Mol/l
Nach zwei Tagen Rühren unter N_2 schrittweise Luft zugespritzt

Bei der quantitativen Auswertung der Spektren ergab sich folgendes:
Die aus den UV-Daten gewonnenen Oxygenierungskurven zeigten $P_{O_2\ 1/2}$-Werte zwischen 0.54 und 1.75 Torr. Dies bedeutet eine erstaunlich gute Sauerstoffaffinität
(vgl. Mb : 0.5 Torr (247)
CoMb : 45 Torr (54)
CoPPIXDME (MeIm): 12 500 Torr (113)).

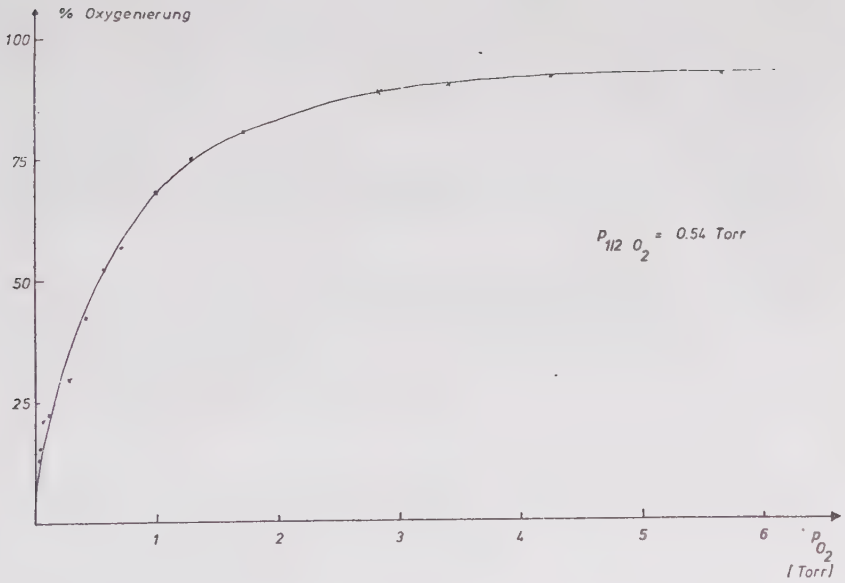


Abb. 27 Oxygenierungskruve von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc = 10:1) bei 22°C
pH 9.7 (0.05 m Bicarbonat-Puffer)

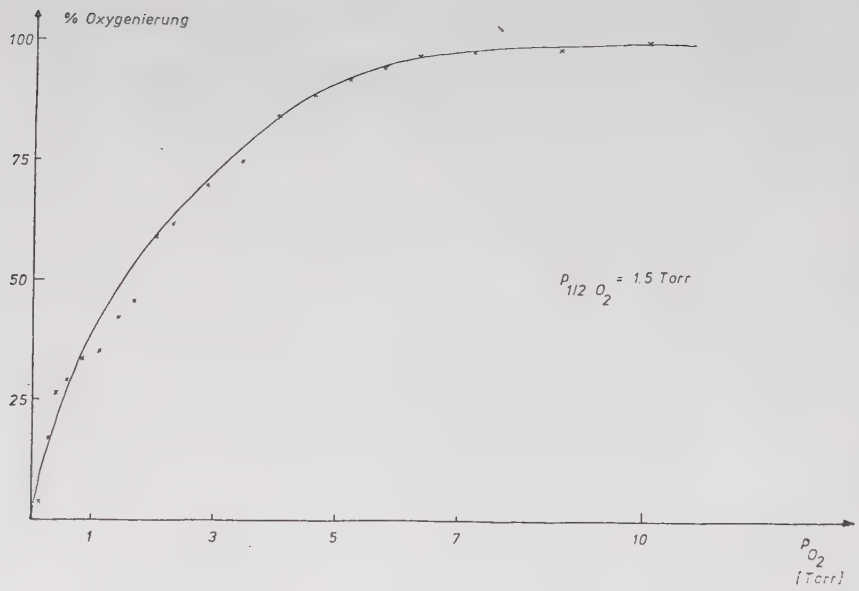


Abb. 28 Oxygenierungskruve von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc 10:1) bei 22°C
pH 9.7 (ohne Puffer)

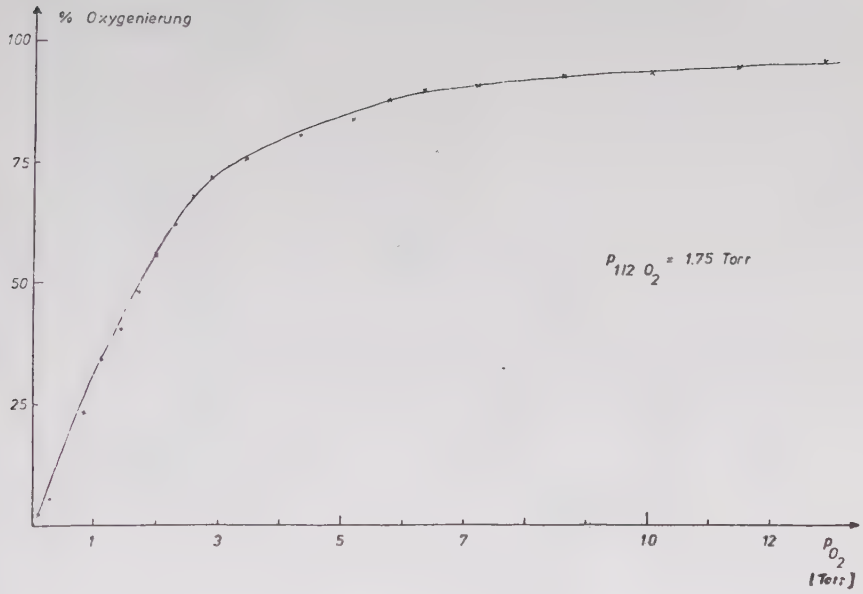


Abb. 29 Oxygenierungskurve von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc = 10:1) bei 22°C
pH 9.9 (ohne Puffer)

Erstaunlich ist die Tatsache, daß der kleinste $P_{1/2}$-Wert in Anwesenheit des $NaHCO_3$/NaOH-Puffers erzielt wurde. Der Anstieg des $P_{1/2}$-Wertes von 1.5 auf 1.75 Torr beim Übergang von pH 9.7 auf pH 9.9 zeigt, daß das pH-Optimum schon überschritten wurde.

Die Hill-Kurve ergab einen Hill-Koeffizienten von $n \approx 1$, was auf fehlende Kooperativität hindeutet. Dies ist ja auch aus theoretischen Überlegungen zu erwarten.

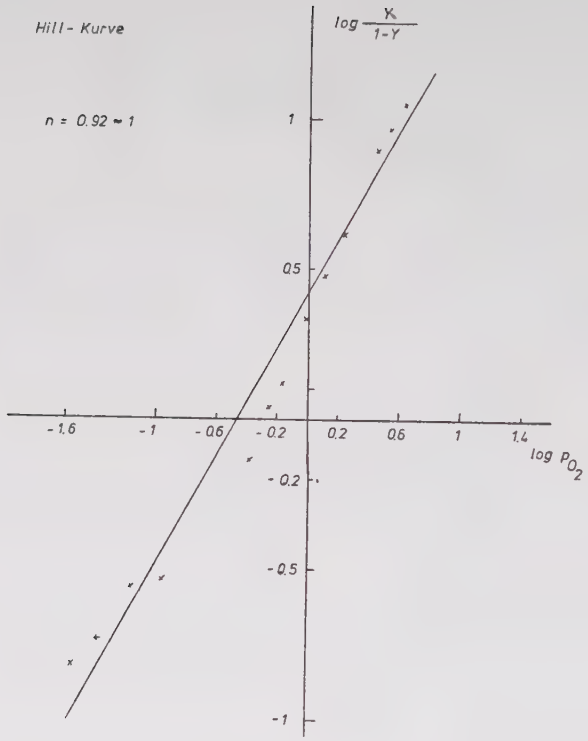


Abb. 30 Hill-Kurve

Störend bei dem entwickelten Sauerstoffträger ist die langsame Deoxygenierungsgeschwindigkeit. Sie konnte aber durch Temperaturerhöhung auf 36°C (physiologische Temperatur!) um das über 100fache gesteigert werden. So wurde der Deoxygenierungsgrad, der bei Raumtemperatur erst

nach sieben Tagen erreicht wurde, bei 36°C schon nach 1.5 Stunden gemessen.

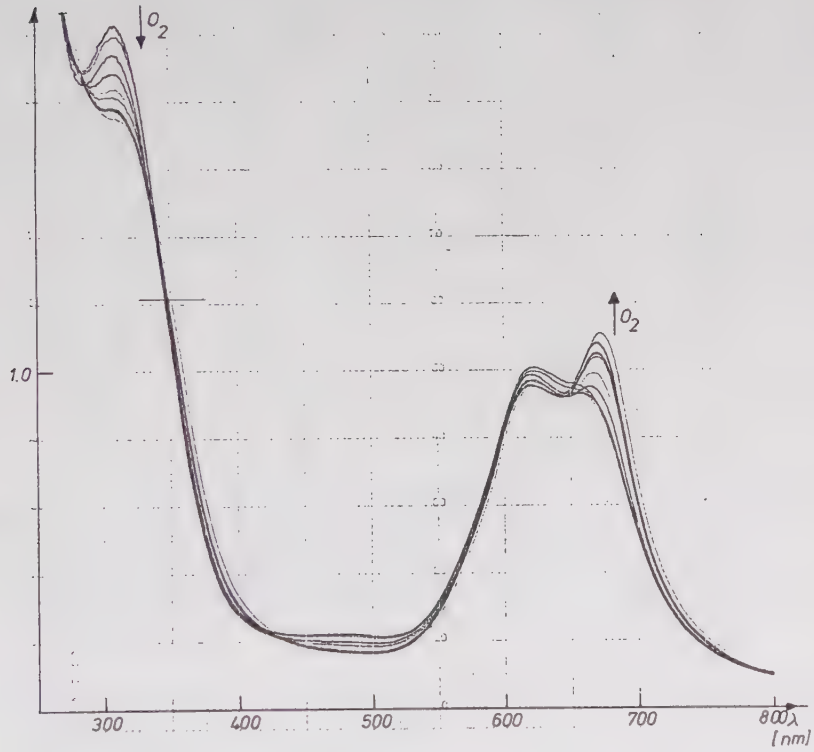


Abb. 31a UV/VIS-Spektrum von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc = 10:1) pH 9.15; $[Co] = 3.7 \times 10^{-5}$ Mol/l; d = 0.5 cm Deoxygenierung durch 7 Tage Rühren unter N_2 bei RT; dann schrittweise Luft zugespritzt

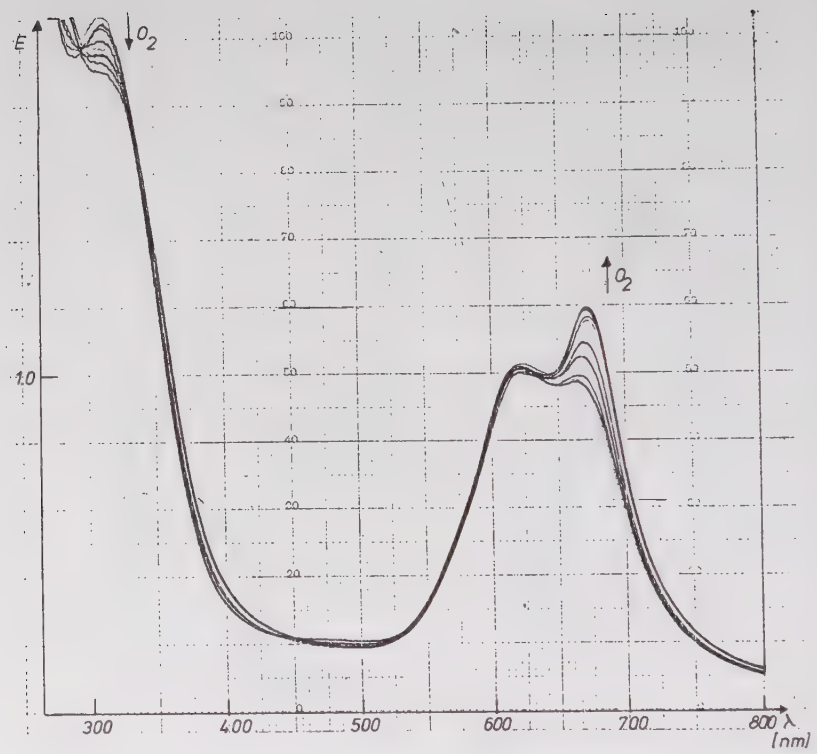


Abb. 31b UV/VIS-Spektrum von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc = 10:1); pH 9.15; $[Co] = 3.7 \times 10^{-5}$ Mol/l; d = 0.5 cm
Deoxygenierung durch 1.5 Stunden Rühren unter N_2 bei 36°C; dann schrittweise Luft zugespritzt

Erstaunlich ist das unterschiedliche Deoxygenierungsverhalten bei verschiedenen PEI/CoPc-Verhältnissen.
Deshalb wurde in einer Verdünnungsreihe untersucht, ob dies vielleicht auf ein bei kleinen PEI/CoPc-Werten noch

bestehendes Monomer-Dimer-Gleichgewicht zurückgeführt werden könne. Es zeigte sich aber, daß auch bei PEI/CoPc = 1:1 das Lambert-Beer'sche Gesetz streng gilt und deshalb ein Monomer-Dimer-Gleichgewicht auszuschließen ist. Offenbar genügt der "Disperionseffekt" des Polymers, um Monomere zu gewährleisten.

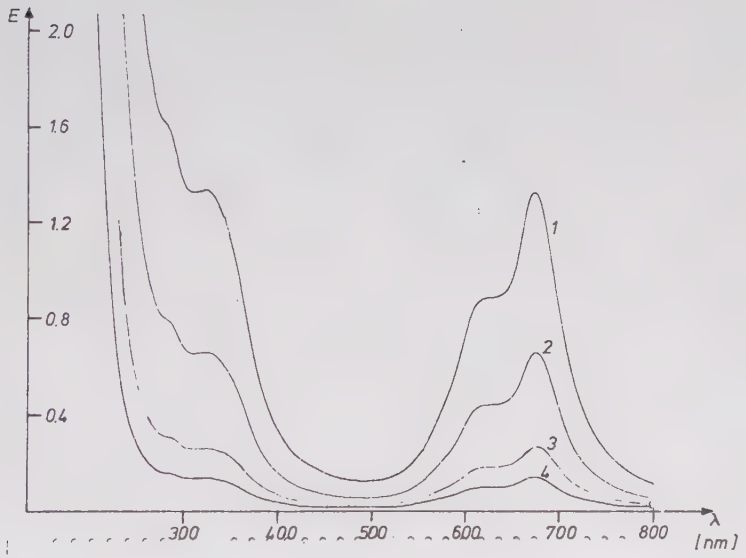


Abb. 32 UV/VIS-Spektrum von PEI_{35}-CoPc (PEI : CoPc = 1:1) O_2-Komplex bei verschiedenen Konzentrationen

1 = 6.6×10^{-5} mol Co

2 = 3.3×10^{-5} mol Co

3 = 1.3×10^{-5} mol Co

4 = 6.6×10^{-6} mol Co

Die Extinktion in Abhängigkeit von der Konzentration ergibt eine Gerade, d.h. das Lambert-Beer'sche Gesetz ist erfüllt.

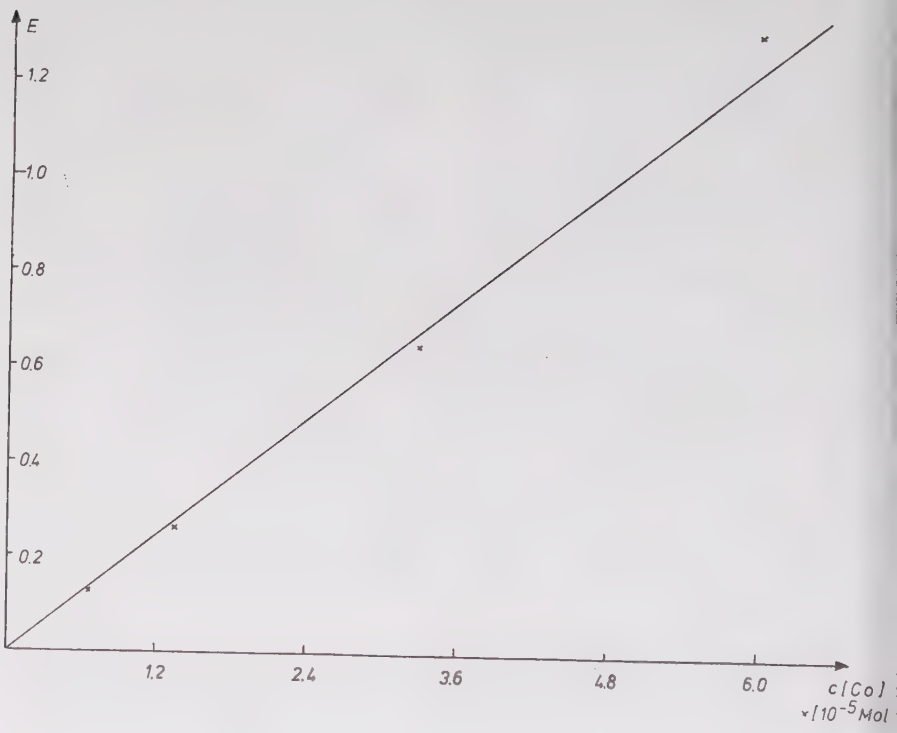


Abb. 33 Extinktion als Funktion der Konzentration bei PEI_{35}-CoPc (O_2)

Wie erwähnt, ist durch die Überlagerung der Phthalocyanin-absorption eine strenge Zuordnung der beobachteten Banden schwierig.
Vielleicht weist die bei der Oxygenierung zurückgehende schwache Schulter bei 313 nm auf Reste eines Übergangs vom μ-Peroxo- zum 1:1-Superoxokomplex hin (μ-Peroxo-Kobaltkomplexe zeichnen sich durch eine Bande zwischen 300 nm und 400 nm aus).
Für diese Hypothese würde auch sprechen, daß bei der Oxygenierung im langwelligen Bereich des Spektrums das komplexe Spektrum zunächst an Symmetrie gewinnt (Bande bei 652 nm), die im weiteren Verlauf der Oxygenierung wieder verloren geht (674 nm, 623 nm).

b) ESR-Untersuchungen

Die ESR-Spektroskopie eignet sich ganz besonders zur Untersuchung von Co-O_2-Komplexen, weil sie eine rasche Unterscheidung zwischen 1:1- und 2:1-Komplexen zuläßt. Deshalb wurde das Oxygenierungsverhalten der dargestellten polymeren Kobaltphthalocyanine ESR-spektroskopisch untersucht.

Die UV/VIS-spektroskopisch nachgewiesene reversible Oxygenierung konnte auch ESR-spektroskopisch verfolgt werden. Beim Luftzutritt zur deoxygenierten wäßrigen Lösung des PEI-gebundenen Kobaltphthalocyanins (PEI/CoPc = 10:1) entstand ein ESR-Signal bei g = 2.005, das beim Sekurieren mit Inertgas wieder verschwand.

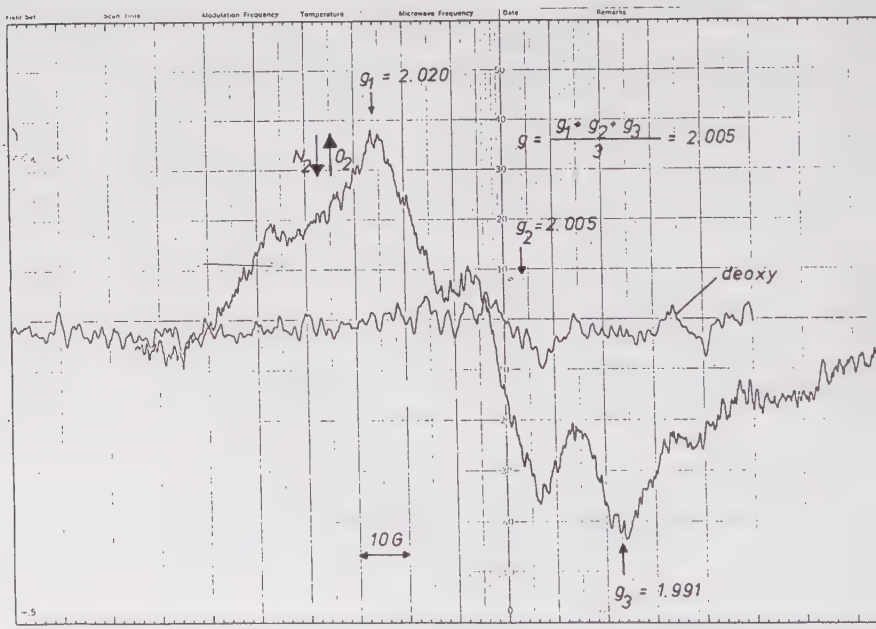


Abb. 34 ESR-Spektrum von PEI-CoPc-(O_2) (PEI/CoPc = 10:1) bei -30°C; $[Co]$ = 2 x 10^{-4} mol (AAS) pH 10.5

Dieser Wechsel machte sich optisch durch eine Farbänderung von Olivbraun nach Blaugrün bemerkbar.
Bei Raumtemperatur zeigte der oxygenierte Komplex PEI-CoPc-(O_2) ein Achtlinienspektrum mit einem g-Wert von 1.997.

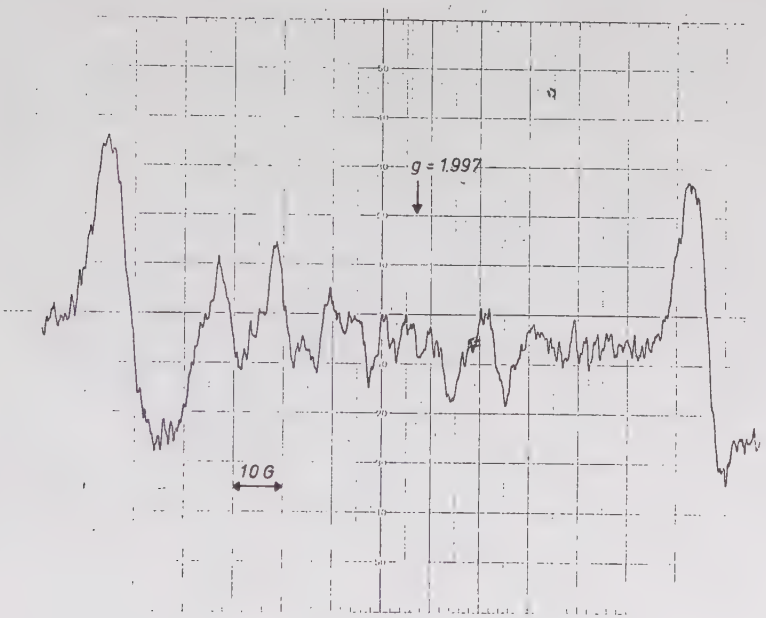


Abb. 35 ESR-Spektrum von PEI-CoPc(O_2) [PEI/CoPc = 10:1]
bei 22°C
[Co] = 2 x 10^{-4} mol (AAS)
pH 10.5

Die shf-Kopplungskonstante A_{Co} beträgt 11 G.
Die Lage des g-Wertes und der kleine Wert der Kopplungskonstanten sowie die Tatsache eines Achtlinienspektrums

zeigen, daß es sich um einen 1:1-Co-Superoxokomplex handelt. Fast die gesamte Elektronendichte des ungepaarten Elektrons wurde vom Kobalt auf den Sauerstoff übertragen. Bei einem PEI/CoPc-Verhältnis von 1:1 änderten sich weder der g-Wert noch der A_{Co}-Wert des oxygenierten Komplexes. Das Spektrum zeigte sogar noch eine bessere Auflösung:

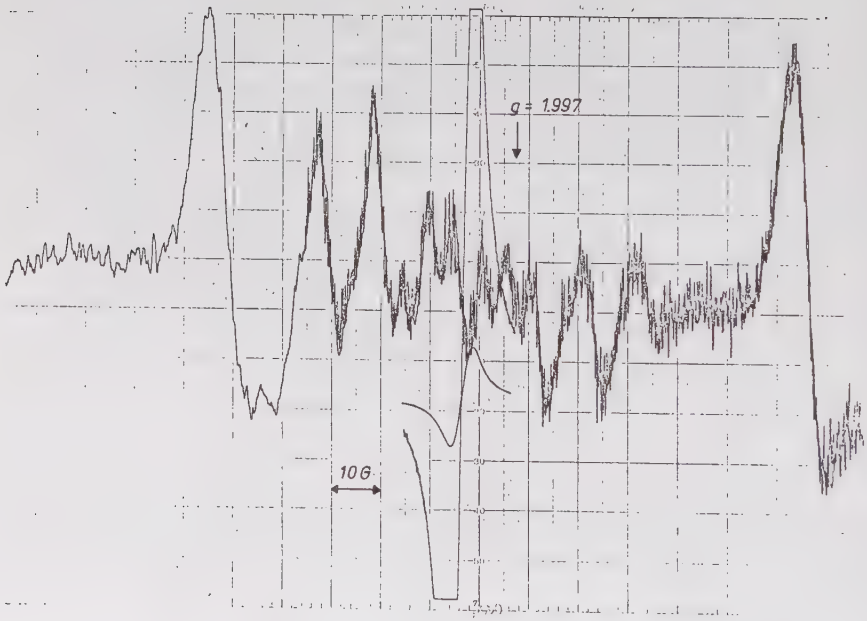


Abb. 36 ESR-Spektrum von PEI-CoPc(O_2) [PEI/CoPc = 1:1] bei 22°C
[Co] = 0.66 x 10^{-3} mol (AAS)
pH 9.6

Zum Vergleich wurde auch das ESR-Spektrum einer Lösung aufgenommen, die CoPc-tetrasulfonat und PEI_{35} im Verhältnis 1:1 enthielt. Auch in diesem Falle zeigten sich Ansätze zu einem Achtlinienspektrum mit denselben ESR-Parametern ($g = 1.997$, $A_{Co} = 11$ G).

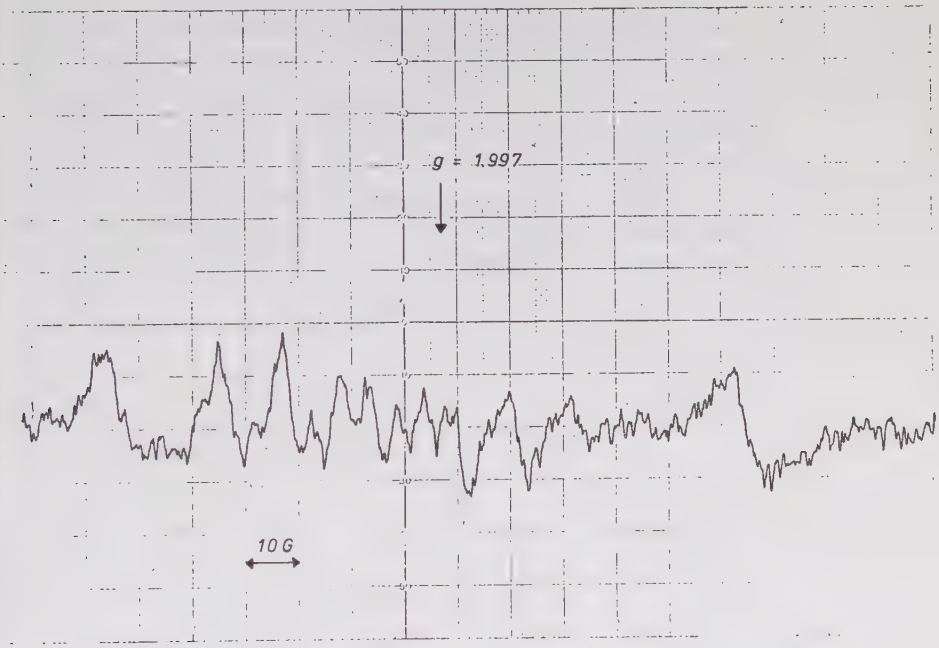


Abb. 37 ESR-Spektrum von $CoPc(SO_3Na)_4(O_2)$ und PEI (1:1) bei 22°C
$[Co] = 5 \times 10^{-3}$ molar (AAS); pH 10

Im Gegensatz zum kovalent gebundenen Kobaltphthalocyanin konnte hier auch ein ESR-Signal des deoxygenierten Komplexes aufgenommen werden.

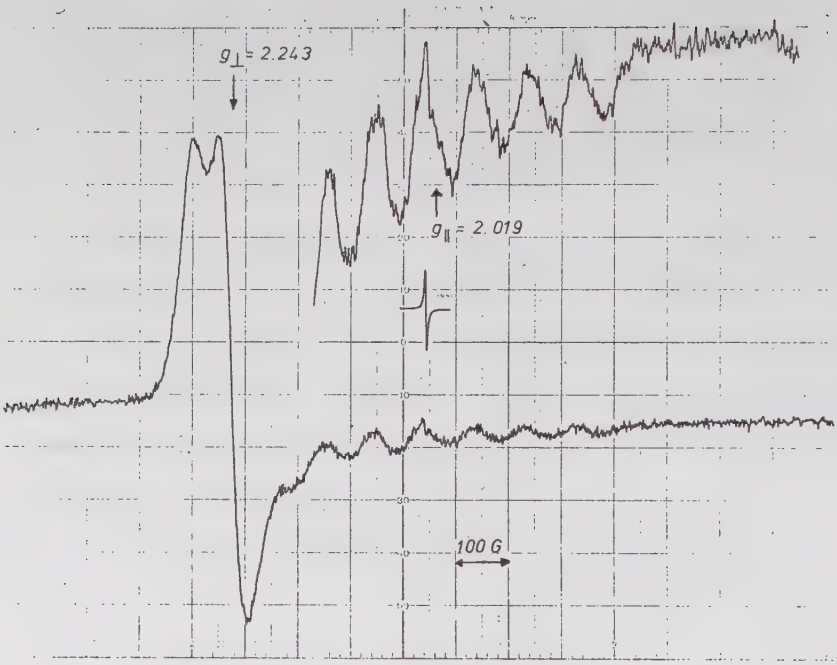


Abb. 38 ESR-Spektrum von $CoPc(SO_3Na)_4$ und PEI (1:1) (deoxygeniert) bei -40°C
$[Co] = 5 \times 10^{-3}$ molar (AAS); pH 10

Die ESR-Parameter ($g_\perp = 2.243$, $g_{II} = 2.019$, $A_{IICo} = 95$ G) stimmen gut mit anderen low-spin Co(II)-komplexen überein. Für den $CoPc(SO_3Na)_4$-Komplex in 10 %iger DMF-Lösung wurden ähnliche Werte beobachtet ($g_\perp = 2.243$, $g_{II} = 2.004$, $A_{IICo} = 90$ G) (201).

3. Niedermolekulare Analoga

Um den Einfluß des Polymers zu bestimmen, wurden einige nicht polymergebundene Kobaltphthalocyanine untersucht. Bei einer Lösung von $CoPc(SO_2Cl)_{2,8}$ in DMF ließ sich eine reversible Farbänderung von Grün nach Blau beobachten, wenn abwechselnd mit Luft und Stickstoff gespült wurde. Das obige System wurde aber nicht näher untersucht, da in unserem Zusammenhang nur die Oxygenierung in wäßriger Lösung interessiert.
Als niedermolekulares Vergleichssystem wurde eine Lösung von $CoPc(SO_3Na)_4$ und Ethylendiamin im Überschuß verwendet.
Im UV/VIS-Spektrum ließ sich zwar eine teilweise reversible Oxygenierung nachweisen, aber die Veränderungen erfolgten langsam und nicht vollständig. Die Bande bei 671 nm verschwand nicht ganz und bei 477 nm erschien bei der Deoxygenierung keine neue Bande.

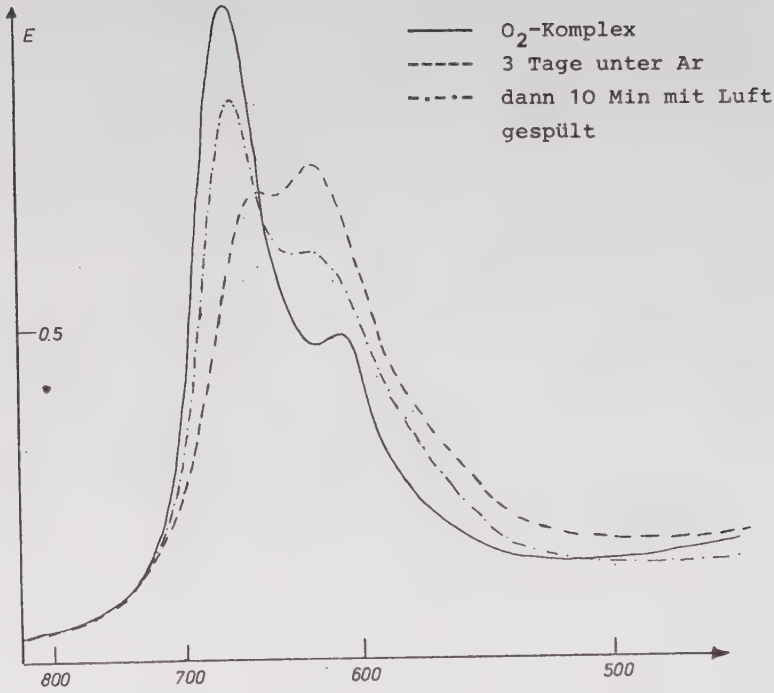


Abb. 39 VIS-Spektrum von $CoPc(SO_3Na)_4$+ en (1:1000)
pH 10.5; Co = 2.8×10^{-5} Mol/l

Im ESR-Spektrum einer wäßrigen Lösung von Ethylendiamin und $CoPc(SO_3Na)_4$ ließ sich an der Luft das Signal eines Superoxokomplexes mit g = 1.996 nachweisen:

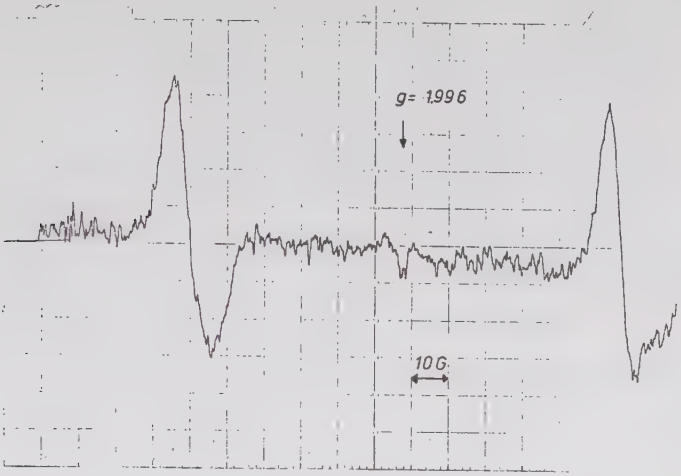


Abb. 40 ESR-Spektrum von $CoPc(SO_3Na)_4$/en 1:1000 bei 22°C
$[Co] = 10^{-3}$ mol (AAS); pH 11.8

Allerdings ist die Auflösung zu einem Achtlinienspektrum verlorengegangen. Es ist auch möglich, daß das gefundene Signal von einem μ-Superoxokomplex stammt, der ein 15-Linienspektrum aufweisen müßte, da die g-Werte von 1:1 und 2:1-Superoxo-Komplex sich so gut wie nicht unterscheiden. Dies würde dann bedeuten, daß das Ethylendiamin eine Dimerisierung nicht verhindern könnte.
Dagegen ist im ESR-Spektrum des oben genannten oxygenierten Co-Komplexes in einer PEI_{35}-haltigen wäßrigen Lösung der Ansatz zu einem Achtlinienspektrum erkennbar.

Ebenso waren im UV/VIS-Spektrum dieselben spektralen Veränderungen zu beobachten wie im Falle des kovalent gebundenen Kobaltphthalocyanins. Die kovalente Bindung ist also nicht unbedingt erforderlich, sonders es genügt die koordinative Bindung des Kobalts an den Amin-Stickstoff des Polymers.

4. Diskussion

Seit Ende der 60er Jahre wird in zunehmendem Maße von 1:1-Co-O_2-Superoxokomplexen berichtet (110,111,114,115, 117,119,122,125,130,132,151,152,154,155,158,159,201,204-206,217-239). Sie sind allerdings meist nur in organischen Lösungsmitteln und bei tiefer Temperatur beständig oder können als Zwischenprodukt zum μ-Peroxokomplex erfaßt werden.

In wäßriger Lösung und bei Raumtemperatur ist ein beständiger 1:1-Co-O_2-Komplex bisher nur vom Coboglobin bekannt. Allerdings gelang es Bayston et al. (130) schon 1969, einen 1:1-Komplex in wäßriger Lösung ESR-spektroskopisch nachzuweisen, wenn sie nach Sauerstoffzutritt zu einer Lösung von Vitamin B_{12r} auf 77°K abkühlten. Im erhaltenen Superoxocoboalamin verhindert der sterische Schutz des substituierten Corrin-Liganden die Weiterreaktion zur μ-Peroxostufe.

Die Stabilisierung eines 1:1-Superoxokomplexes in wäßriger Lösung durch sterische Hinderung gelang auch Yang und Oster (240).

Sie untersuchten die Oxygenierung von Co(II)-komplexen mit dien, trien, tetraen und PEI in wäßriger Lösung bei Raumtemperatur ESR-spektroskopisch (40). Dabei stellten sie fest, daß die Lebensdauer des sofort nach Sauerstoffzutritt erhaltenen Achtliniensignals mit dem Molekulargewicht des Liganden zunahm. Die beim PEI_{40} erreichte Halbwertszeit betrug drei Minuten, während sie bei den nieder-

molekularen Analoga wesentlich kürzer war.
Das 1:1-Superoxo-Signal nimmt unter Reaktion zum μ-Peroxo-komplex ab.
Die Bildung eines 2:1-Sauerstoffkomplexes von Co(II)-PEI in wäßriger Lösung war auch von Holzbach beobachtet worden (41).
Es zeigt sich hier also ein deutlicher Polymereffekt. Durch die Komplexierung des Co(II) mit dem Polymerliganden wird eine räumliche Trennung der Co-Zentren bewirkt, wodurch die Dimerisierungsreaktion zum μ-Peroxokomplex erheblich erschwert wird.
Die Ergebnisse von Yang und Oster zeigen, wie günstig die Wahl von PEI als Polymerligand für das Modell eines biologischen Sauerstoffträgers ist.
Das niedermolekulare $CoPc(SO_3Na)_4$ ist zwar in wäßriger Lösung reversibel oxygenierbar, bildet aber mit Sauerstoff 2:1-Komplexe (208).
Dagegen ließ sich in Methanol bei tiefer Temperatur das 1:1-Addukt ESR-spektroskopisch nachweisen (206).
Auch in einer 10 %igen wäßrigen DMF-Lösung wurde bei -140°C das ESR-Signal des 1:1-Addukts gefunden (201).
Ebenso bildet das unsubstituierte $CoPc(B)_n$ (n = 1,2, B = py, 4-Mepy) in HMPA oder CH_2Cl_2 bei tiefer Temperatur mit Sauerstoff ein 1:1-Addukt (204,205).
Durch die Bindung an das Polymer konnte in dieser Arbeit der 1:1-CoPc-Superoxokomplex bei Raumtemperatur in wäßriger Lösung stabilisiert werden.

C EXPERIMENTELLER TEIL

1. Geräte

Atomabsorption*	:	Beckman AAS m. Massman-Küvette und Autolam Burner II
UV/VIS-Spektroskopie	:	Zeiss RPQ/M 4 Q III Beckman Acta M VII
IR	:	Perkin-Elmer Infracord
ESR*	:	Varian EC 1365 E
NMR*	:	Varian A 60, Bruker HFX 90
Aminosäureanalysator*	:	Beckman Unichrom
Elementaranalysen*	:	Perkin Elmer 240
pH-Meter	:	E 512 Metrohm
Schmelzpunktbestimmung	:	Apparat n. Tottoli, Typ SMP 20, Fa. Büchi
Ultrafiltrationszellen	:	Fa. Amicon, Oosterhout
Lyophilisator	:	Cont. Freeze Dryer New Brunswick

---

* Für die Aufnahmen der Spektren und die Durchführung der Messungen danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. P. Krauß (ESR), Herrn Dr. K. Weingärtner (AAS), Herrn Dr. K. Albert (NMR), Frau S. Stadelmaier (Aminosäureanalysen) und Herrn H.J. Wurmstich (Elementaranalysen).

2. Chemikalien und Materialien

Grundchemikalien und Reagenzien	:	Fa. Merck, Fa. Merck-Schuchardt, Fa. Baker, Fa. Fluka Die verwendeten Lösungsmittel wurden getrocknet und gereinigt. Als Schutz- und Inertgas wurde Argon und Dreiring-Stickstoff (Messer-Griesheim) verwendet
DC-Platten	:	Kieselgel 60 F_{254}, Fa. Merck
Diaflo-Membranen	:	UM-2, UM-10, PM-10 Fa. Amicon, Oosterhout
Polyethylenimin ($\overline{MG}$ 35.000) (Polymin P)	:	Fa. BASF
Polyethylenglykol ($\overline{MG}$ 6.000)	:	Fa. Hoechst

Der BASF-AG danke ich für die kostenlose Überlassung von Kobaltphthalocyanin.

3. Synthesen

Kobalt(II)phthalocyanin-4,4',4'',4'''-tetra-natriumsulfonat ($CoPc(SO_3Na)_4$)

$CoPc(SO_3Na)_4$ wurde nach der Methode von J.H. Weber und D.H. Busch (63) dargestellt.
Die eingesetzte 4-Sulfophthalsäure wurde aus Wasser umkristallisiert.

Niedriger sulfoniertes Kobaltphthalocyanin (Beispiel: Monosulfonatansatz)

10.8 g Mononatriumsalz der 4-Sulfophthalsäure (0.04 Mol), 18.0 g Phthalsäureanhydrid (0.12 Mol), 4.7 g Ammoniumchlorid (0.09 Mol), 58 g Harnstoff (0.97 Mol), 0.68 g Ammoniummolybdat (0.6 mMol) und 13.6 g Kobalt(II)sulfatheptahydrat (0.048 Mol) wurden in einem Mörser fein verrieben. Das Gemisch wurde zu 40 ml auf 180° erhitztes Nitrobenzol gegeben. Es wurde sechs Stunden bei dieser Temperatur gerührt.
Nach dem Abkühlenlassen wurde das feste Reaktionsprodukt im Mörser zerrieben und mit Methanol gewaschen.
Zur Entfernung von überschüssigem Co(II) wurde es dann zu 1100 ml 1 N HCl, die mit NaCl gesättigt war, gegeben, kurz aufgekocht und abfiltriert.
Zur Abtrennung von höher substituierten Nebenprodukten wurde noch kurz in 700 ml 0.1 N NaOH auf 80°C erhitzt und abfiltriert. Der Filterrückstand wurde mit 80 %igem wäßrigem Ethanol chloridfrei gewaschen und über P_4O_{10} im Exsikkator getrocknet.
Ausbeute: 17.0 g (59.9 % d.Th.)

Elementaranalyse:	C	H	N	S	Co
Ber.:	54.16 %	2.68 %	15.80 %	4.51 %	8.32 %
(für $CoPc(SO_3Na)_1 \cdot 2H_2O$)					
Gef.:	55.85 %	2.75 %	17.63 %	4.33 %	7.96 % (CO-AAS)

Wie die Untersuchung des Produktes ergab, handelte es sich um ein Gemisch unterschiedlich sulfonierter Kobaltphthalocyanine mit dem gewünschten Monosulfonat als Hauptbestandteil.
Weitere Mischansätze mit unterschiedlichen Phthalsäureanhydrid/4-Sulfophthalsäure-Verhältnissen führten immer zu derartigen Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung.

Kobaltphthalocyanintetrasulfochlorid (vgl. 213,241)

5.71 g Kobaltphthalocyanin (0.01 Mol) wurden langsam zu 40 g Chlorsulfonsäure (0.34 Mol) zugegeben und allmählich unter Rühren auf 140°C erhitzt.
Nach drei Stunden wurde auf 80°C abgekühlt und 7 g Thionylchlorid (0.06 Mol) zugetropft.
Es wurde noch zwei Stunden auf 85°-90°C gehalten und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt.
Dann wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig auf 500 ml Eis/Wasser gegossen und das ausfallende Tetrasulfochlorid rasch abgesaugt und getrocknet.
Zur Reinigung wurde es in Aceton gelöst und mit n-Hexan gefällt.
Ausbeute: 7.51 g (77.8 % d.Th.)

Elementaranalyse:	C	H	N	S	Cl
Ber.:	37.07 %	1.45 %	10.81 %	12.35 %	17.13 %
Gef.:	37.71 %	1.57 %	10.16 %	11.51 %	16.35 %

	Co
Ber.:	5.69 %
Gef.:	5.95 %

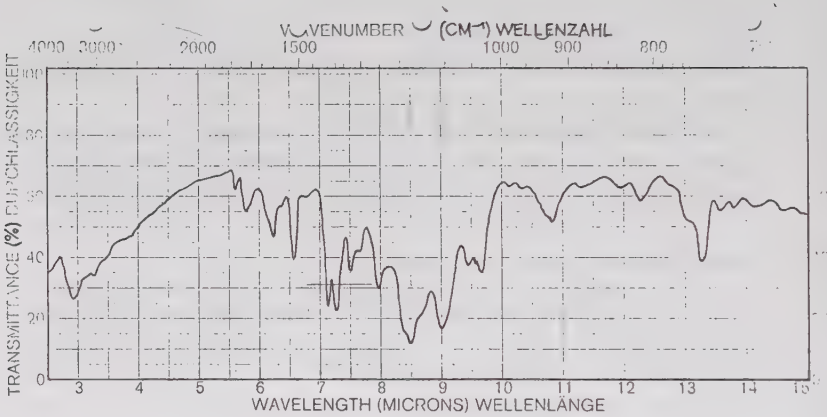


Abb. 41 IR-Spektrum von $CoPc(SO_2Cl)_4$
1400, 1375, 1184 cm^{-1} (-Schwingungen)

Niedriger substituiertes Kobaltphthalocyaninsulfochlorid $(CoPc(SO_2Cl)_{2.8}$

11.42 g Kobaltphthalocyanin (0.02 Mol) wurden zu 80 g Chlorsulfonsäure (0.69 Mol) zugegeben und auf 100°C erhitzt.

Nach 17 Stunden Rühren bei dieser Temperatur wurde auf 80°C abgekühlt und 14 g Thionylchlorid (0.12 Mol) zugetropft.

Es wurde noch zwei Stunden auf 90°C gehalten. Nach dem Abkühlenlassen wurde auf Eis/Wasser gegossen und das CoPc-Sulfochlorid abgenutscht und mit Eiswasser gewaschen. Dann wurde im Exsikkator über P_4O_{10} getrocknet.

Ausbeute: 14.7 g (86.8 % d.Th., berechnet auf $CoPc(SO_2Cl)_{2.8}$)

Die Elementaranalyse und die Co-AAS ergaben einen Substitutionsgrad von 2.8.

Elementaranalyse:

Ber.: (auf $CoPc(SO_2Cl)_{2.8} \cdot 2H_2O$)

	C	H	N	S	Cl	Co
Ber.:	43.59 %	1.90 %	12.71 %	10.11 %	11.20 %	6.70 %
Gef.:	43.55 %	1.88 %	12.44 %	10.07 %	10.67 %	6.98 %

BOC-Azid

Es wurde nach L. Carpino (242) aus t-Butylcarbazat dargestellt. Die Destillation erfolgte bei 45°C (20 Torr) am Rotationsverdampfer.

BOC-Gly-OH

wurde nach der Methode von E. Schnabel (243) durch die pH-Stat-Reaktion hergestellt.

Ausbeute: 68.6 % d.Th. (Lit.(243) : 90 %)

Fp : 89°C (Lit.(243) : 94-95°C)

N^{α}-BOC(Im-BOC)Histidin (Di-BOC-Histidin)

Das Dicyclohexylammoniumsalz wurde nach Li, Yamashiro und Lemaire (244) synthetisiert.

Ausbeute: 31.5 % d.Th. (Lit.(244) : 67 %)

Fp : 159°-161°C (Lit.(244) : 155°-157°C)

Die Säure wurde kurz vor Verwendung freigesetzt (245).

PEO_6-Gly-CoPc

1. Reinigung von PEO_6

PEO_6 wurde vor der Verwendung mehrmals in abs. Benzol gelöst und mit abs. Diethyläther gefällt. Das ausgefällte PEO_6 wurde mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet.

2. DCCI-Aktivierung von BOC-Gly durch Bildung des symmetrischen Anhydrids

Zu einer eisgekühlten Lösung von 3.5 g BOC-Gly-OH (20 mMol) in 25 ml CH_2Cl_2 wurden 5 ml einer 2 m DCCI-Lösung in CH_2Cl_2 zugetropft.
Es wurde 15 Minuten bei 0°C und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde vom ausgefallenen DC-Harnstoff abfiltriert.

3. Veresterung

12.0 g PEO_6 (2 mMol, 4 mMol funktionelle Gruppen) wurden in 200 ml CH_2Cl_2 gelöst.
Dazu wurden 20 mMol voraktiviertes BOC-Gly in 30 ml CH_2Cl_2 zugetropft. Diese Lösung wurde 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Danach wurde nochmals dieselbe Menge voraktiviertes BOC-Gly (20 mMol) in 30 ml CH_2Cl_2 zugetropft und weitere 72 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde auf 80 ml eingeengt und das Veresterungsprodukt mit Äther ausgefällt.
Es wurde auf einer Glasfritte gesammelt und mit Äther gewaschen. Es wurde nochmals in CH_2Cl_2 gelöst und mit Äther gefällt. Dann wurde bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 11.1 g (87.9 % d.Th.)
Beladung: 90.8 % (ASA) (bezogen auf $\overline{MG}$ 6.000)

4. Abspaltung der BOC-Schutzgruppe

11.0 g PEO_6-Gly-BOC wurden in 100 ml 1.2 N HCl/HAc gelöst und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum stark eingeengt und mit wenig CH_2Cl_2 aufgenommen. Es wurde mit Äther gefällt und noch ein Mal aus CH_2Cl_2 umgefällt. Dann wurde im Vakuum über P_4O_{10} getrocknet.
Ausbeute: 10.2 g (95.8 % d.Th.)

5. Verknüpfung des Polymers mit dem Kobaltphthalocyaninsulfochlorid

0.6 g PEO_6-Gly·HCl (0.1 mMol, 0.2 mMol funktionelle Gruppen) wurden in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst. Dann wurde 170 mg $CoPc(SO_2Cl)_{2.8}$ (0.2 mMol) und 0.56 ml Triethylamin (0.4 mMol) zugefügt.
Es wurde 22 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wurde von sehr wenig Ungelöstem abfiltriert, die Lösung eingeengt und mit Äther gefällt. Es wurde noch zweimal mit Äther umgefällt und über P_4O_{10} im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 560 mg (72.7 % d.Th.)

Die Co-AAS ergab ein Molverhältnis von Polymer : CoPc = 1:1

PEO_6-Gly-His-CoPc

Schritt 1 bis 4 erfolgte wie bei PEO_6-Gly-CoPc.

5. Kupplung mit Di-BOC-Histidin

9 mMol Di-BOC-Histidin wurde nach der Methode von Yamashiro (245) aus 4.82 g des Dicyclohexylammoniumsalzes (9 mMol) freigesetzt. Es wurde wie im Schritt 2 voraktiviert und zu einer Lösung von 6.6 g PEO_6-Gly·HCl in 50 ml CH_2Cl_2 zugegeben, die zuvor mit N-Methylmorpholin neutralisiert worden war. Nach fünf Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde nochmals dieselbe Menge voraktiviertes Di-BOC-Histidin zugesetzt und weitere fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und mit Äther gefällt. Zur Reinigung wurde noch zweimal mit Äther umgefällt und dann im Vakuum über P_4O_{10} getrocknet.
Ausbeute: 4.6 g (64.5 % d.Th.)
Gly : His = 1.13:1 (ASA)
entspricht einer Kupplungsausbeute von 88.4 %.
Der Fluram-Test (246) ergab, daß keine freien Aminogruppen mehr vorlagen.

6. Abspaltung der BOC-Schutzgruppen erfolgte wie bei Schritt 4

7. Verknüpfung mit dem Kobaltphthalocyaninsulfochlorid

Sie erfolgte analog wie beim PEO_6-Gly-CoPc. Es wurde aber 48 Stunden am Rückfluß gekocht.
Ausbeute: 590 mg (73.9 % d.Th.)

BOC-ß-Ala-OH

17.8 g ß-Alanin (0.2 Mol) wurde in 80 ml Dioxan/Wasser (1:1) suspendiert und nach Zugabe von 31.5 g BOC-Azid (0.22 Mol) unter Rühren im Autotitrator bei pH 10.1 mit 4 N NaOH titriert. Die Reaktion war nach fünf Stunden beendet.
Auch die weitere Aufarbeitung erfolgte analog der Methode von Schnabel (243).
Ausbeute: 30.15 g (80.0 % d.Th.)
Fp : 77°C

Elementaranalyse:	C	H	N
Ber.:	50.79 %	7.94 %	7.41 %
Gef.:	50.86 %	8.25 %	7.39 %

ß-Ala-Histamin

1. Freisetzung von Histamin aus dem Dihydrochlorid

1.84 g Histamindihydrochlorid (0.01 Mol) wurden in 25 ml abs. Methanol gelöst. Zu dieser Lösung wurde 0.02 Mol Natriummethylat (0.46 g Na in 10 ml Methanol) zugetropft. Dann wurden 25 ml Äther zugesetzt und das ausgefallene NaCl abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeengt und die freie Base mit 40 ml Methylenchlorid aufgenommen.

2. DCCI-Aktivierung von BOC-ß-Ala

3.78 g BOC-ß-Ala (20 mMol) wurde mit 10 mMol DCCI in Methylenchloridlösung ins Anhydrid überführt und damit aktiviert (wie bei BOC-Gly).

3. Kupplung

Zur Lösung des freien Histamins in CH_2Cl_2 wurde die Lösung des aktivierten BOC-ß-Ala zugetropft und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde dreimal mit 100 ml 10 %iger Na_2CO_3-Lösung ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde gründlich mit CH_2Cl_2 zurückextrahiert. Aus der CH_2Cl_2-Phase schied sich ein Niederschlag ab (0.56 g), der abfiltriert wurde. Die Analyse ergab, daß es sich um das gewünschte BOC-ß-Ala-Histamin handelte.
Weitere 0.25 g dieser Verbindung konnte aus der CH_2Cl_2-Lösung gewonnen werden. Dazu wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und ein Nebenprodukt durch Waschen mit Äther entfernt. Die ätherlösliche Verbindung ist wahrscheinlich das BOC-ß-Ala(Im-BOC-ß-Ala)Histamin, d.h. die sekundäre Aminogruppe des Imidazol hat ebenfalls mit dem BOC-ß-Ala-OH gekuppelt.
Ausbeute (BOC-ß-Ala-histamin): 0.81 g (28.7 % d.Th.)
Fp : 147°C

Elementaranalyse:	C	H	N
Ber.:	55.32 %	7.80 %	19.86 %
Gef.:	54.02 %	7.58 %	19.23 %

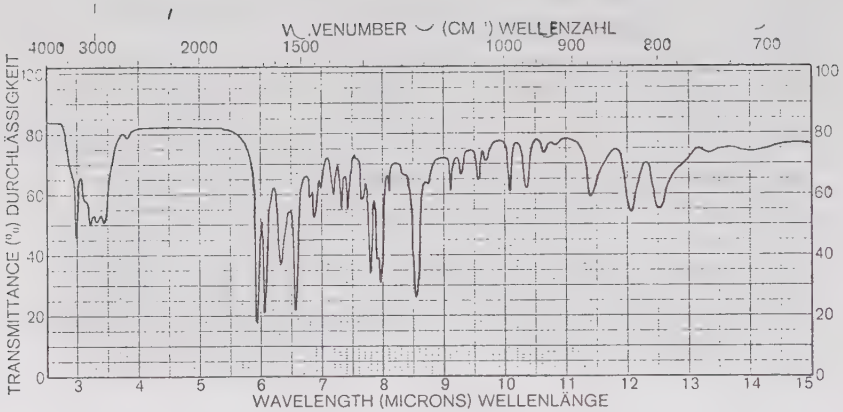


Abb. 42 IR-Spektrum von BOC-ß-Ala-Histamin
3360 cm^{-1} (>N-H), 1685 cm^{-1} (>C=O)
1525 cm^{-1} (>N-H, δ), 1285 cm^{-1} (-C-N)

4. Abspaltung der BOC-Schutzgruppe

erfolgte analog Schritt 4 bei der Synthese von PEO_6-Gly-CoPc.

PEI_{35}-CoPc

1. Reinigung des Polymers

Die Reinigung des Polyethylenimins erfolgte durch kontinuierliche Ultrafiltration an einer PM-10-Membran. Dann wurde lyophilisiert.

2. Verknüpfung des Polymers mit dem Kobaltphthalocyaninsulfochlorid (Beispiel PEI_{35} : CoPc = 1:1)

100.4 mg $CoPc(SO_2Cl)_{2.8}$ (0.12 mMol) wurden in 70 ml Wasser suspendiert.
Dazu wurde eine Lösung von 4.0 g PEI_{35} (0.11 mMol) in 150 ml H_2O zugetropft.
Anschließend wurde 40 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wurde an einer PM-10-Membran ultrafiltriert. Das Ultrafiltrat blieb farblos. Beim Lyophilisieren entstand eine schwarzgrüne, klebrige Masse.
Auf diese Weise wurden PEI-gebundene Kobaltphthalocyanine mit unterschiedlichem PEI/CoPc Mol-Verhältnis hergestellt. Sie zeigten im IR-Spektrum eine Sulfonamid-Bande bei ca. 1315 cm^{-1}.
Mit steigendem CoPc-Gehalt wurden die erhaltenen Produkte etwas weniger hygroskopisch. Der Co-Gehalt wurde durch Co-AAS bestimmt.

Stöchiometrisches Mol-Verhältnis PEI_{35} : CoPc	Co-Gehalt (berechnet)	Co-Gehalt (durch Co-AAS bestimmt)
10 : 1	0.016 %	0.011 %
5 : 1	0.033 %	0.026 %
2 : 1	0.083 %	0.064 %
1 : 1	0.163 %	0.112 %

4. Oxygenierungsuntersuchungen

Die Oxygenierung der dargestellten polymergebundenen Kobaltphthalocyanine wurde UV/VIS- und ESR-spektroskopisch untersucht.

Zur einfachen UV/VIS-Messung unter Schutzgas wurde die nachfolgende Anordnung benutzt.

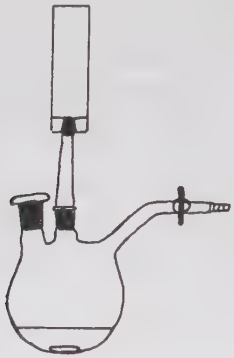


Abb. 43

Dazu wurden 5 ml der zu untersuchenden Lösung in den Sekurierkolben gefüllt. Durch wiederholtes Evakuieren und Einleiten von Inertgas (N_2 oder Ar) wurde der Sauerstoff aus dem Gasraum entfernt.
Die langsame Deoxygenierung ließ sich UV/VIS-spektroskopisch einfach verfolgen.
Eine Abdeckung am UV-Spektrometer erlaubte, daß Küvette und Kolben während der Messung verbunden bleiben konnten.

Zur Aufnahme der Oxygenierungskurve wurde die folgende Apparatur verwendet:

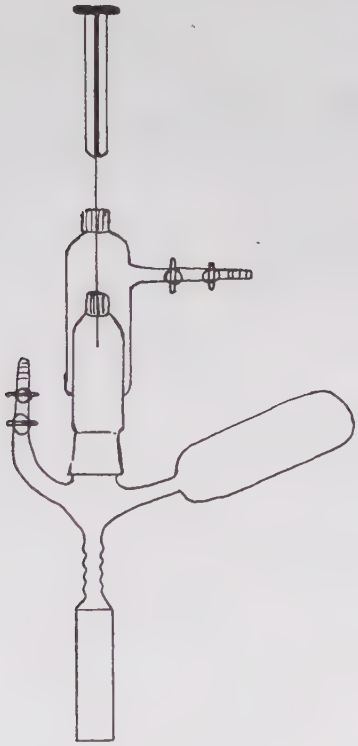


Abb. 44

Durch abwechselndes Evakuieren und Begasen mit reinem Stickstoff wurde der Sauerstoffpartialdruck auf 0 Torr gebracht. Er wurde durch Injektion von definierten Luftvolumina durch das Einlaßsystem langsam erhöht.

Die ESR-Untersuchungen wurden in der nachfolgend abgebildeten Apparatur durchgeführt.

Abb. 45

D ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war die Darstellung eines Modells für die natürlichen Sauerstoffträger Myoglobin und Hämoglobin.
Erstaunlicherweise konnten die guten Ergebnisse, die bei Hämopolymeren auf Polyethylenglykolbasis erzielt wurden (40-44), beim Kobaltphthalocyaninsystem nicht bestätigt werden. Auch der Einsatz von Imidazolliganden führte bei dem gewählten Kobaltmodell nicht zum Erfolg.
Durch die Bindung des Kobaltphthalocyanins an PEI gelang es jedoch zum erstenmal, in wäßriger Lösung bei Raumtemperatur vollkommen synthetische stabile 1:1-Kobalt-Superoxo-Komplexe zu erhalten.
Bisher waren solche Komplexe unter den genannten Bedingungen nur von den Coboglobinen bekannt.
Dies zeigt, daß das verwendete Polymer offenbar ähnlich stabilisierend wirkt wie das Globin im Coboglobin und bei den natürlichen Sauerstoffträgern. Die Hauptaufgabe der makromolekularen Komponente ist in beiden Fällen die Erschwerung bzw. Verhinderung der Dimerisierung und der damit verbundene Schutz vor irreversibler Oxidation.
Ein weiterer Vorteil des Polymermodells gegenüber dem niedermolekularen Analogen besteht darin, daß das pH-Optimum der reversiblen Oxygenierung von pH 12-13 auf pH 8-10 herabgesetzt wurde. Ein ähnlicher Effekt war vorher schon von Holzbach (41) beobachtet worden.
Eine weitere Verbesserung ist die rasche Oxygenierungsgeschwindigkeit (beim $CoPc(SO_3Na)_4$ dauerte sie mehrere Stunden) und die außerordentlich hohe Sauerstoffaffinität ($P_{1/2\ O_2}$ zwischen 0.54 und 1.75 Torr). Es wurden dabei sogar die $P_{1/2\ O_2}$-Werte des Coboglobins weit übertroffen (CoMb hat einen $P_{1/2\ O_2}$-Wert von 45 Torr (54)).
Ein Problem bildet noch die langsame Deoxygenierungsgeschwindigkeit. Sie konnte aber durch Temperaturerhöhung

auf 36°C um den Faktor 100 erhöht werden.
Das Konzept der Synthese eines synthetischen Modells für biologische Sauerstoffträger unter Anlehnung an das natürliche Vorbild

(Proteinkomponente ⟶ synthetisches Polymer
Porphyrin ⟶ Phthalocyanin
Eisen ⟶ Kobalt)

führte zum Erfolg.
Wie der Hill-Koeffizient von $n \sim 1$ und die hyperbolischen Oxygenierungskurven zeigen, ist keine Kooperativität vorhanden.
Deshalb sollte man lieber von einem Myoglobin - als von einem Hämoglobin - Modell sprechen.

E LITERATURVERZEICHNIS

1) H.J. Staudinger in
B. Hess, H.J. Staudinger "Biochemie des Sauerstoffs"
19. Colloquium der Gesellschaft für Biologische Chemie,
Mosbach 1968
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968

2) A. Lapidot, C.S. Irving in
O. Hayaishi, "Molecular Oxygen in Biology" North-
Holland Publ. Comp., Amsterdam-Oxford-New York 1974

3) W.A. Hendrickson
Trends in Biochem. Sic. 2, 108 (1977)

4) G. McLendon, A.E. Martell
Coord. Chem. Rev. 19, 1 (1976)

5) E. Bayer, P. Schretzmann
Structure and Bonding 2, 181 (1967)

6) G. Henrici-Olivé, S. Olivé
Angew. Chem. 86, 1 (1974)

7) J. Roche
Studies Comp. Biochem. 1965, 62

8) C. Manwell in
F. Dickens, E. Neil, "Oxygen in the Animal Organism",
Pergamon Press, Oxford 1964

9) D. Guerritore, M.L. Bonacci, M. Brunori, E. Antonini,
J. Wymann, A. Rossi-Fanelli
J. Mol. Biol. 13, 234 (1965)

10) H.J. Bielig, E. Bayer in
Hoppe-Seyler/Thierfelder, "Handburch der Physiologisch-
chemischen Analyse", Bd. IV/1, Springer-Verlag, Berlin-
Göttingen-Heidelberg 1960

11) V.V. Kovalski, L.T. Rezaeva
Zh. Obsch. Biol. 25, 339 (1964)

12) D.B. Carlisle
Proc. Roy. Soc., Ser. B., 171, 31 (1968)

13) H.J. Bielig, E. Bayer
Liebigs Ann. Chem. 580, 135 (1953)

14) H.J. Bielig, E. Bayer
Pubbl. Staz. Zool. Napoli 29, 109 (1957)
15) D. Vonderschmitt, K. Bernauer, S. Fallab
Helv. Chim. Acta 48, 951 (1965)
16) S. Fallab
Z. nat.-med. Grundlagenforschung 2, 220 (1965)
17) C.K. Chang, T.G. Traylor
J. Amer. Chem. Soc. 95, 5810 (1973)
18) W.S. Brinigar, C.K. Chang
J. Amer. Chem. Soc. 96, 5595 (1974)
19) G.C. Wagner, R.J. Kassner
J. Amer. Chem. Soc. 96, 5593 (1974)
20) J. Almog, J.E. Baldwin, J. Huff
J. Amer. Chem. Soc. 97, 227 (1975)
21) J. Almog, J.E. Baldwin, R.L. Dyer, M. Peters
J. Amer. Chem. Soc. 97, 226 (1975)
22) J.P. Collman, R.R. Gagne, C.A. Reed, T.R. Halbert,
G. Lang, W.T. Robinson
J. Amer. Chem. Soc. 97, 1427 (1975)
23) J.P. Collman
Acc. Chem. Res. 10, 265 (1977)
24) J.E. Baldwin, T. Klose, M. Peters
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1976, 881
25) C.K. Chang
J. Amer. Chem. Soc. 99, 2819 (1977)
26) N.E. Kagan, D. Mauzerall, R.B. Merrifield
J. Amer. Chem. Soc. 99, 5484 (1977)
27) H. Ogoshi, H. Sugimoto, Z. Yoshida
Tetrahedron Lett. 49, 4477 (1976)
28) O.H.W. Kao, J.-H. Wang
Biochemistry 4, 342 (1965)
29) J.-H. Wang
J. Amer. Chem. Soc. 80, 3168 (1958)
30) J.-H. Wang in
O. Hayaishi, "Oxygenases", S. 470
Academic Press, New York 1962

31) O. Leal, D.L. Anderson, R.G. Bowman, F. Basolo, R.L. Burwell jr.
J. Amer. Chem. Soc. 97, 5125 (1975)
32) E. Tsuchida, K. Honda, H. Sata
Biopolymers 13, 2147 (1974)
33) E. Tsuchida, K. Honda
Polymer J. 7, 498 (1975)
34) E. Tsuchida, E. Hasegawa, K. Honda
Biochem. Biophys. Res. Commun. 67, 864 (1975)
35) E. Tsuchida, K. Honda
Chem. Lett. 1975, 119
36) K. Honda, H. Sata, E. Tsuchida
Bull. Chem. Soc. Jap. 49, 868 (1976)
37) E. Tsuchida, K. Honda, H. Sata
Inorg. Chem. 15, 352 (1976)
38) E. Tsuchida, E. Hasegawa, K. Honda
Biochim. Biophys. Acta 427, 520 (1976)
39) E. Tsuchida, H. Nishide
Adv. Polymer Sci. 24, 2 (1977)
40) E. Bayer, G. Holzbach
Angew. Chem. 89, 120 (1977), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 117 (1977)
41) G. Holzbach
Dissertation Universität Tübingen 1977
42) C. Homann
Diplomarbeit Universität Tübingen 1976
43) C. Homann
Dissertation Universität Tübingen 1979
44) M. Schleinzer
Diplomarbeit, Universität Tübingen 1979
45) R.F. Stewart, P.A. Estep, J.J. Sebastian
U.S. Bureau Mines Inform. Circ. Nr. 7906 (1959)
46) H.M. Faigenbaum, S.E. Wiberley
Chem. Rev. 63, 269 (1963)
47) J.W. Buchler
Angew. Chem. 90, 425 (1978)

48) R.G. Wilkins
Advan. Chem. Ser. 100, 111 (1971)
49) L. Vaska
Acc. Chem. Res. 9, 175 (1976)
50) B.M. Hoffman, D.H. Petering
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 67, 637 (1970)
51) B.M. Hoffman, C.A. Spilburg, D.H. Petering
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 36, 343 (1971)
52) J.C.W. Chien, L.C. Dickinson
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 69, 2787 (1973)
53) T. Yonetani, H. Yamamoto, G.V. Woodrow
J. Biol. Chem. 248, 691 (1973)
54) C.A. Spilburg, B.M. Hoffman, D.H. Petering
J. Biol. Chem. 247, 4219 (1972)
55) G.C. Hsu, C.A. Spilburg, C. Bull, B.M. Hoffman
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 69, 2122 (1972)
56) F. Basolo, B.M. Hoffman, J.A. Ibers
Acc. Chem. Res. 8, 384 (1975)
57) H. Baumann, H.R. Hensel
Fortschr. Chem. Forschg. 7, 647 (1967)
58) R.P. Linstead
J. Chem. Soc. 1934, 1016
59) R.P. Linstead
Ber. dtsch. chem. Ges. A 72, 93 (1939)
60) J.M. Robertson
J. Chem. Soc. 1935, 615
61) J.M. Roberston
J. Chem. Soc. 1936, 1195
62) J.-H. Wang
Acc. Chem. Res. 3, 90 (1970)
63) J.H. Weber, D.H. Busch
Inorg. Chem. 4, 469 (1965)
64) J.H. Fuhrhop
Angew. Chem. 88, 704 (1976)

65) E. Antonini, M. Brunori
"Hemoglobin and Myoglobin in their Reactions with Ligands", North Holland Publ. Co., Amsterdam 1971

66) M.F. Perutz, C.F. Ten Eyck
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 36, 315 (1971)

67) R.G. Little, J.A. Ibers
J. Amer. Chem. Soc. 96, 4452 (1974)

68) M. Weissbluth
"Hemoglobin - Cooperativity and Electronic Properties", Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974

69) M.F. Perutz
Brit. Med. Bull. 32, 193 (1976)

70) J.L. Hoard, W.R. Scheidt
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 70, 3919 (1973) und 71, 1578 (1974)

71) J.J. Hopfield
J. Mol. Biol. 77, 207 (1973)

72) D.M. Scholler, B.M. Hoffman, D.F. Shriver
J. Amer. Chem. Soc. 98, 7866 (1976)

73) R.W. Eskine, B.O. Field
Structure and Bonding 28, 1 (1976)

74) J.S. Valentine
Chem. Rev. 73, 235 (1973)

75) S. Fallab
Angew. Chem. 79, 500 (1967)

76) P. George in
T.E. King, H.S. Mason, M. Morrison, "Oxidases and Related Redox Systems", S. 3
J. Wiley Inc., New York 1965

77) R.D. Jones, D.A. Summerville, F. Basolo
Chem. Rev. 79, 139 (1979)

78) C.K. Jørgensen
Z. nat.-med. Grundlagenforschung 2, 248 (1965)

79) N.W. Terry, I.E.L. Amma, L. Vaska
J. Amer. Chem. Soc. 94, 653 (1972)

80) J. Halpern, B.L. Goodall, G.P. Khare, H.S. Lim, J.J. Pluth
J. Amer. Chem. Soc. 97, 2301 (1975)

81) J.S. Griffith
Proc. Roy. Soc. A 235, 23 (1956)

82) J.S. Griffith in
F. Dickens, E. Neil, "Oxygen in the Animal Organism", S. 141, Pergamon Press, Oxford 1964

83) L. Pauling
"Hemoglobin", S. 57, Butterworths Sci. Publ., London 1949

84) L. Pauling
Nature 203, 182 (1964)

85) J.J. Weiss
Nature 202, 83 (1964)

86) R.O. Viale, G.M. Maggiora, L.L. Ingraham
Nature 203, 183 (1964)

87) M. Zerner, M. Gouterman, H. Kobayashi
Theoret. Chim. Acta 6, 363 (1966)

88) J.B. Wittenberg, B.A. Wittenberg, J. Peisach, W.E. Blumberg
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 67, 1846 (1970)

89) J.P. Collman, R.R. Gagne, C.A. Reed, W.T. Robinson, G.A. Rodley
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 71, 1326 (1974)

90) S.J. La Placa, J.A. Ibers
J. Amer. Chem. Soc. 87, 2581 (1965)

91) B.R. James in
D. Dolphin, "The Porphyrins", Vol. V, S. 263
Academic Press, New York-San Francisco-London 1978

92) E.-I. Ochiai
J. Inorg. Nucl. Chem. 35, 3375 (1973)

93) C.H. Barlow, J.C. Maxwell, W.J. Wallace, W.S. Caughey
Biochem. Biophys. Res. Commun. 55, 91 (1973)

94) J.C. Maxwell, J.A. Volpe, C.H. Barlow, W.S. Caughey
Biochem. Biophys. Res. Commun. 58, 166 (1974)

95) E. Fremy
Liebigs Ann. Chem. 83, 227, 289 (1852)

96) A. Werner, A. Mylius
Z. anorg. Chem. 16, 245 (1898)

97) E. Pfeiffer, T. Tsumaki, E. Breith, E. Lübbe
Liebigs Ann. Chem. 503, 84 (1933)

98) T. Tsumaki
Bull. Chem. Soc. Japn. 13, 252 (1938)

99) M. Calvin, R.H. Bailes, W.K. Wilmarth
J. Amer. Chem. Soc. 68, 2254 (1946)

100) G.H. Barkelew, M. Calvin
J. Amer. Chem. Soc. 68, 2257 (1946)

101) W.K. Wilmarth, S. Aranoff, M. Calvin
J. Amer. Chem. Soc. 68, 2263 (1946)

102) M. Calvin, C.H. Barkelew
J. Amer. Chem. Soc. 68, 2267 (1946)

103) O.L. Harle, M. Calvin
J. Amer. Chem. Soc. 68, 2612 (1946)

104) R.H. Bailes, M. Calvin
J. Amer. Chem. Soc. 69, 1886 (1947)

105) H. Diehl, L.M. Ligget, G.C. Harrison, C.C. Hach, R. Curtis
Iowa State Coll. J. Sci. 22, 165 (1948) und vorhergehende Veröffentlichungen

106) P. Burk, J. Hearon, A. Schade
J. Biol. Chem. 165, 723 (1946)

107) P. Burk, J. Hearon, H. Levy, A. Schade
Fed. Proc., Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 6, 242 (1947)

108) J. Hearon
Fed. Proc., Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 6, 259 (1947)

109) J. Hearon, A. Schade, H. Levy, P. Burk
Cancer Res. 7, 713 (1947)

110) C. Floriani, F. Calderazzo
J. Chem. Soc. A 1969, 946

111) F.A. Walker
J. Amer. Chem. Soc. 92, 4235 (1970)
112) F.A. Walker
J. Amer. Chem. Soc. 95, 1154 (1973)
113) D.V. Stynes, H.C. Stynes, B.R. James, J.A. Ibers
J. Amer. Chem. Soc. 95, 1796 (1973) und vorhergehende Veröffentlichungen
114) D.Diemente, B.M. Hoffman, F. Basolo
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1970, 467
115) A.L. Crumbliss, F. Basolo
Science 164, 1168 (1969)
116) A.L. Crumbliss, F. Basolo
J. Amer. Chem. Soc. 92, 55 (1970)
117) G.A. Rodley, W.T. Robinson
Nature 235, 438 (1972)
118) M. Calligaris, G. Nardin, L. Randaccio
J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1973, 419
119) L.D. Brown, K.N. Raymond
Inorg. Chem. 14, 2595 (1975)
120) L.D. Brown, K.N. Raymond
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1974, 470
121) R.S. Gall, J.F. Rogers, W.P. Schaefer, G.C. Christoph
J. Amer. Chem. Soc. 98, 5135 (1976)
122) A. Avdeef, W.P. Schaefer
J. Amer. Chem. Soc. 98, 5153 (1976)
123) R.S. Gall, W.P. Schaefer
Inorg. Chem. 15, 2758 (1976)
124) D.V. Stynes, H.C. Stynes, J.A. Ibers, B.R. James
J. Amer. Chem. Soc. 95, 1142 (1973)
125) K. Yamamoto, T. Kwan
J. Catal. 18, 354 (1970)
126) B.B. Wayland, J. v. Minkiewicz, M.E. Abd-Elmageed
J. Amer. Chem. Soc. 96, 2795 (1974)
127) F.S. Molinaro, R.G. Little, J.A. Ibers
J. Amer. Chem. Soc. 99, 5628 (1977)

128) J.P. Collman, R.R. Gagne, J. Kouba, H. Ljusberg-Wahren
J. Amer. Chem. Soc. 96, 6800 (1974)
129) J.P. Collman, J.I. Brauman, K.M. Doxsee, T.R. Halbert, S.E. Hayes, K.S. Suslick
J. Amer. Chem. Soc. 100, 2761 (1978)
130) J.H. Bayston, N. Kelso King, F.D. Looney, M.E. Winfield
J. Amer. Chem. Soc. 91, 2775 (1969)
131) J.M. Pratt
"Inorganic Chemistry of Vitamin B_{12}", S. 92 und S. 155
Academic Press, New York 1972
132) G.P. Khare, E. Lee-Ruff, A.B.P. Lever
Can. J. Chem. 54, 3424 (1976)
133) S. Fallab
Chimia 21, 538 (1967)
134) S. Fallab
Chimia 23, 177 (1969)
135) R. Nakon, A.E. Martell
J. Inorg. Nucl. Chem. 34, 1365 (1972)
136) G. McLendon, D. Macmillen, H. Hariharan, A.E. Martell
Inorg. Chem. 14, 1993 (1975)
137) A.G. Sykes, J.A. Weil
Prog. Inorg. Chem. 13, 1 (1970)
138) M. Mori, J.A. Weil
J. Amer. Chem. Soc. 89, 3732 (1967)
139) V. Thewalt
Z. Anorg. Allg. Chem. 393, 1 (1972)
140) M. Hyde, A.G. Sykes
J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1974, 1550
141) D.L. Duffy, D. House, J.A. Weil
J. Inorg. Nucl. Chem. 31, 2053 (1969)
142) M. Zehnder, S. Fallab
Helv. Chim. Acta 55, 1691 (1972)
143) F. Miller, J. Simplicio, R.G. Wilkins
J. Amer. Chem. Soc. 91, 1962 (1969)

144) J. Kalinka, S. Petri
Rocz. Chem. 48, 921 (1974)
145) J. Simplicio, R.G. Wilkins
J. Amer. Chem. Soc. 89, 6092 (1967)
146) K.L. Walters, R.G. Wilkins
Inorg. Chem. 13, 752 (1974)
147) Y. Sano, H. Tanabe
J. Inorg. Nucl. Chem. 25, 11 (1963)
148) M.S. Michailidis, R.B. Martin
J. Amer. Chem. Soc. 91, 4683 (1969)
149) C.M. Yoshida, T.B. Freedman, T.M. Loehr
J. Amer. Chem. Soc. 97, 1028 (1975)
150) N.G. Vannerberg
Acta Cryst. 18, 449 (1965)
151) J. Ellis, J.M. Pratt
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1973, 781
152) B.M. Hoffman, D.L. Diemente, F. Basolo
J. Amer. Chem. Soc. 92, 61 (1970)
153) E.-I. Ochiai
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 489
154) A. Dedieu, M.-M. Rohmer, A. Veillard
J. Amer. Chem. Soc. 98, 5789 (1976)
155) S.A. Cockle, H.A.O. Hill, R.J.P. Williams
Inorg. Nucl. Chem. Lett. 6, 131 (1970)
156) G. McLendon, A.E. Martell
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1975, 223
157) A.B.P. Lever, H.B. Gray
Acc. Chem. Res. 11, 348 (1978)
158) E. Mellamud, B.L. Silver, Z. Dori
J. Amer. Chem. Soc. 96, 4689 (1974)
159) O. Getz, E. Melamud, B. Silver, Z. Dori
J. Amer. Chem. Soc. 97, 3846 (1975)
160) G.F. Vansant, J.H. Lunsford
Adv. Chem. Ser. 121, 441 (1973)
161) A. Braun, J. Tscherniak
Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 2709 (1907)

162) H. de Diesbach, K. von der Weid
Helv. Chim. Acta 10, 886 (1927)

163) A.G. Dandridge, H.A.E. Drescher, I. Thomas
Scottish Dyes Ltd.
E.P. 322 169 (1928)
(D.R.P. 586 906 (1929))

164) M. Wyler, ICI
EP 464 126 (1935)

165) W.T. Simpson
J. Chem. Phys. 17, 1218 (1949)

166) R.C. Haddon, V.R. Haddon, L.M. Jackman
Fortschr. Chem. Forschung 16, 103 (1971)

167) G. Susich
Anal. Chem. 22, 425 (1950)

168) A.A. Ebert, H.B. Gottlieb
J. Amer. Chem. Soc. 74, 2806 (1952)

169) D.N. Kendall
Anal. Chem. 25, 382 (1953)

170) F.H. Moser, A.L. Thomas
"Phthalocyanine Compounds"
Reinhold Publ. Corp., New York 1963

171) H. Baumann, H.R. Hensel
Fortschr. Chem. Forschung 7, 643 (1967)

172) P. Tys, H. Zollinger
"Leitfaden der Farbstoffchemie", S. 109 ff
Verlag Chemie, Weinheim 1976

173) K. Venkataraman
"The Chemistry of Synthetic Dyes",
Vol. II, S. 1118 ff
Academic Press, New York 1952

174) G. Booth in
K. Venkataraman: "The Chemistry of Synthetic Dyes",
Vol. V, S. 241 ff
Academic Press, New York-London 1971

175) A. Schaeffer
"Chemie der Farbstoffe und deren Anwendung",
S. 67 ff
Theodor-Steinkopff-Verlag, Dresden-Leipzig 1963

176) H.R. Schweizer
"Künstliche organische Farbstoffe und ihre Zwischenprodukte", S. 503 ff
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964

177) W.S. Struve in
H.A. Lubs, "The Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments", S. 607 ff
Reinhold Publ. Corp., New York 1955

178) R.L.M. Allen
"Colour Chemistry", S. 231 ff
Nelson, London 1971

179) A.B.P. Lever
Advan. Inorg. Chem. Radiochem. 7, 27 (1965)

180) G. Booth
Chimia 19, 201 (1965)

181) H. Vollmann in
"Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie",
Bd. 13, S. 696 ff
Urban- u. Schwarzenberg-Verlag, München-Berlin 1962

182) R.P. Linstead, A. Barret, C.E. Dent
J. Chem. Soc. 1936, 1719

183) W. Wolf, E. Degener, S. Peterson
Angew. Chem. 72, 963 (1960)

184) G. Rösch, W. Wolf, H. Vollmann
Farbenfabr. Bayer
DBP 879 100 (1950)

185) BP 763 343 ; 779, 489

186) J. Lenoir
Peintures, Pigments, Vernis 38, 5 (1962)

187) J.M. Assour, W.K. Kahn
J. Amer. Chem. Soc. 87, 207 (1965)

188) F. Gund
J. Soc. Dyers Col. 76, 151 (1960)
189) F. Steinbach, K. Hiltner
in H. Kropf und F.Steinbach
"Katalyse an Phthalocyaninen", S. 122 ff
Thieme-Verlag, Stuttgart 1973
190) T. Hara, Y. Ohkatsu, T. Osa
Chem. Lett. 1973, 103
191) H. Meier, E. Zimmerhackl, W. Albrecht,
K. Tschirwitz in
"Katalyse an Phthalocyaninen", S. 104 ff
Thieme-Verlag, Stuttgart 1973
192) H. Jahnke, M. Schönborn, G. Zimmermann
in H. Kropf, F. Steinbach
"Katalyse an Phthalocyaninen", S. 71 ff
Thieme-Verlag, Stuttgart 1973
193) H. Alt, H. Binder, G. Sandstede
J. Catal. 28, 8 (1973)
194) N.N. Kundo, N.P. Keier
Kinetics and Catalysis (Kinetika i Kataliz)
11, 72 (1970)
195) N.N. Kundo, N.P. Keier, G.V. Glazneva, E.K. Mamaeva
Kinetics and Catalysis (Kinetika i Kataliz)
8, 1119 (1967)
196) N. Kundo, N.P. Keier
Russ. J. Phys. Chem. 42, 707 (1968)
197) A.D. Simonov, N.P. Keier, N.N. Kundo, E.K. Mamaeva,
G.V. Glazneva
Kinetics and Catalysis (Kinetika i Kataliz)
14, 864 (1973)
198) J. Dolansky, D.M. Wagnerova, J. Vepřek-Šiška
Coll. Czech. Chem. Commun. 41, 2326 (1976)
199) D.M. Wagnerova, E. Schwertnerova, J. Vepřek-Šiška
Coll. Czech. Chem. Commun. 38, 756 (1973)
200) D.M. Wagnerova, E. Schwertnerova, J. Vepřek-Šiška
Coll. Czech. Chem. Commun. 39, 3036 (1974)

201) D.J. Cookson, T.D. Smith, J.F. Boas, P.R. Hicks, J.R. Pilbrow
J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1977, 109

202) J. Vepřek-Šiška, E. Schwertnerova, D.M. Wagnerova
Chimia 26, 75 (1972)

203) Y. Ogata, K. Marumo, T. Kwan
Chem. Pharm. Bull. (Japan) 17, 1194 (1969)

204) C. Busetto, F. Cariati, D. Galizzioli, F. Morazzoni
Gazz. Chim. Ital. 104, 161 (1974)

205) F. Cariati, D. Galizzioli, F. Morazzoni, C. Busetto
J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1975, 556

206) E.W. Abel, J.M. Pratt, R. Whelan
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1971, 449

207) L.D. Rollmann, S.I. Chan
Inorg. Chem. 10, 1978 (1971)

208) D.M. Wagnerova, E. Schwertnerova, J. Vepřek-Šiška
Coll. Czech. Chem. Commun. 39, 1980 (1974)

209) L.C. Gruen, R.J. Blagrove
Austral. J. Chem. 26, 319 (1973)

210) J.H. Weber, D.H. Busch
Inorg. Chem. 4, 472 (1965)

211) H. Przywarska-Boniecka, L. Trynda, E. Antonini
Eur. J. Biochem. 52, 567 (1975)

212) H. Przywarska-Boniecka, L. Trynda
Eur. J. Biochem. 87, 569 (1978)

213) Ger. Offen. 1.810, 229 (1969)

214) H.-G. Elias
"Makromoleküle"
Hüthig u. Wepf Verlag, Basel-Heidelberg 1975

215) "Polyethylenglykole Hoechst",
Firmenschrift der Farbwerke Hoechst AG
Frankfurt

216) E. Leipnitz, H.G. Könnecke, G. Gawalek
J. Prakt. Chem. 6, 289 (1958)

217) H. Kon, N.E. Sharpless
Spectros. Lett. 1, 49 (1968)

218) A. Misono, S. Koda, Y. Uchida
Bull. Chem. Soc. Jpn. 42, 580 (1969)
219) A. Misono, S. Koda
Bull. Chem. Soc. Jpn. 42, 3048 (1969)
220) A. Misono, S. Koda, Y. Uchida
Bull. Chem. Soc. Jpn. 42, 3470 (1969)
221) S. Koda, A. Misono, Y. Uchida
Bull. Chem. Soc. Jpn. 43, 3143 (1970)
222) G.N. Schrauzer, L.P. Lee
J. Amer. Chem. Soc. 92, 1551 (1970)
223) G. Costa, A. Puxeddu, L.B. Stefani
Inorg. Nucl. Chem. Lett. 6, 191 (1970)
224) C. Busetto, C. Neri, N. Palladino, E. Perrotti
Inorg. Chim. Acta 5, 129 (1971)
225) E.W. Abel, J.M. Pratt, R. Whelan
Inorg. Nucl. Chem. Lett. 7, 901 (1971)
226) B.B. Wayland, D. Mohajer
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 776
227) C. Busetto, F. Cariati, P. Fantucci, D. Galizzioli,
F. Morazzoni, V. Valenti
Gazz. Chim. Ital. 102, 1040 (1972)
228) D.A. White, A.J. Solodar, M.M. Baizer
Inorg. Chem. 11, 2160 (1972)
229) E.-I. Ochiai
J. Inorg. Nucl. Chem. 35, 1727 (1973)
230) M. Calligaris, G. Nardin, L. Randaccio, G. Tauzher
Inorg. Nucl. Chem. Lett. 9, 419 (1973)
231) C. Busetto, F. Cariati, A. Fusi, M. Gulotti,
F. Morazzoni, A. Pasini
J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1973, 754
232) F.A. Walker
J. Magn. Reson. 15, 201 (1974)
233) J.B. Raynor
Inorg. Nucl. Chem. Lett. 10, 867 (1974)

234) B.M. Hoffman, T. Szymanski, F. Basolo
J. Amer. Chem. Soc. 97, 673 (1975)
235) J.A. de Bolfo, T.D. Smith, J.F. Boas, J.R. Pilbrow
J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1976, 1495
236) B.S. Tovrog, D.J. Kitko, R.S. Drago
J. Amer. Chem. Soc. 98, 5144 (1976)
237) R.H. Niswander, L.T. Taylor
J. Amer. Chem. Soc. 99, 5935 (1977)
238) R.H. Niswander, L.T. Taylor
J. Magn. Reson. 26, 491 (1977)
239) S.R. Pickens, A.E. Martell, G. McLendon,
A.B.P. Lever, H.B. Gray
Inorg. Chem. 17, 2190 (1978)
240) N.L. Yang, G. Oster
J. Amer. Chem. Soc. 92, 5265 (1970)
241) A. Pugin, J. Rody (J.R. GEIGY)
U.S. Pat. 3 287 470 (1966)
in Y.L. Meltzer
"Phthalocyanine Technology", Noyes Data Corp.,
Park Ridge (USA) 1970, S. 210
242) L.A. Carpino, C.A. Giza, B.A. Carpino
J. Amer. Chem. Soc. 81, 955 (1959)
243) E. Schnabel
Liebigs Ann. Chem. 702, 188 (1967)
244) C.H. Li, D. Yamashiro, S. Lemaire
Biochemistry 14, 953 (1975)
245) D. Yamashiro, J. Blake, C.H. Li
J. Amer. Chem. Soc. 94, 2855 (1972)
246) A. Felix, M.H. Jiminez
J. Chromatog. 84, 361 (1974)
247) M.H. Keyes, M. Falley, R. Lumry
J. Amer. Chem. Soc. 93, 2038 (1971)

LEBENSLAUF

1. Dezember 1948	geboren in Mannheim
1955 - 1959	Grundschule in Mannheim
1959 - 1967	Lessing-Gymnasium Mannheim
Juni 1967	Abitur
1967 - 1969	Studium der Katholischen Theologie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.
Dezember 1968	Graecum
August 1969	Philosophisch-Historische Vorprüfung
1969 - 1970	Studium der Theologie und der Slavistik an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
März 1970	Hebraicum
August 1974	Eheschließung mit Rosika, geb. Hager
1970 - 1976	Studium der Chemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
April 1973	Vordiplom
Dezember 1975	mündliche Hauptdiplomprüfung
Januar - November 76	Diplomarbeit bei Prof.Dr. E. Bayer "Über einige organische Vanadyl(IV)-Komplexe mit biologischer Bedeutung"
November 1976	Diplom
Dezember 1976 - September 1979	Experimenteller Teil der Dissertation "Reversibel oxygenierbare, polymergebundene Kobaltphthalocyanine - Modelle der natürlichen Sauerstoffträger Myoglobin und Hämoglobin" am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen unter Leitung von Prof. Dr. E. Bayer

Meine akademischen Lehrer im naturwissenschaftlichen Bereich waren die Herren Professoren und Dozenten:

E. Bayer, W. Braun, E. Breitmaier, F. Gönnenwein, G. Häfelinger, H. Hagenmaier, R. Hamm, M. Hanack, V. Hoffmann, G. Jung, S. Kemmler-Sack, W. König, W. Kraus, P. Krauß, H. Krüger, D. Krug, U. Kunze, E. Lindner, I.P. Lorenz, H. Mauser, E. Müller, H. Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pauschmann, G. Pausewang, A. Rieker, W. Rüdorff, W. Rundel, H. Schott, V. Schurig, F.F. Seelig, H. Stegmann, J. Strähle, H. Straub, E. Stumpp, H. Suhr, W. Voelter, W. Zeil.

ifo druck
laubanger 15
8600 bamberg
tel.: 0951/6 43 21